

Opinnäytetyö (AMK)

Bio- ja elintarviketekniikan koulutusohjelma

Biotekniikka

2012

Salla Juhantalo

KYLMÄKUIIVURIN UUDELLEEN- KVALIFIOINTI



TURUN AMMATTIKORKEAKOULU
TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

OPINNÄYTETYÖ (AMK) | TIIVISTELMÄ

TURUN AMMATTIKORKEAKOULU

Bio- ja elintarviketekniikka | Biotekniikka

2012 | Sivumäärä 60

FM Kari Haajanen, Turun ammattikorkeakoulu

DI Minna Lindgren, PerkinElmer Wallac Oy

Salla Juhantalo

KYLMÄKUIVURIN UUELLEENKVALIFIOINTI

Työn tarkoituksena oli uudelleenkvalifioida kylmäkuivuri rakennemuutoksen jälkeen. Rakennemuutoksen seurauksena laitteen toimintateho oli muuttunut oleellisesti. Kvalifioinnin tarkoituksena oli osoittaa, että kylmäkuivuri toimii sille asetettujen spesifikaatioiden mukaisesti ja täyttää laatuvaatimukset tarkoituksenmukaisessa käytössään.

Kvalifiointi suoritettiin yrityksen laatujärjestelmän mukaisesti. Kvalifioinnin aluksi kirjoitettiin kvalifiointisuunnitelma, joka sisälsi IQ/OQ -osuudet. Jokaiselle toimintaparametrille määritettiin selkeät ja yksiselitteiset hyväksymiskriteerit. Kvalifioinnin suorituksessa ajettiin kylmäkuivurilla testiajoja ja raportoitin saadut tulokset kvalifiointiraporttiin. Raportin avulla arvioitiin laitteen asennuksen ja toiminnan laadullisuutta. Laitteesta määritetyt kriittiset parametrit tunnistettiin riskianalyysin avulla.

Uudelleenkvalifiointi suoritettiin onnistuneesti ja laite saatiin toimintakuntoon.

ASIASANAT:

kylmäkuivaus, kvalifiointi, validointi, laatujärjestelmä, riskien hallinta

BACHELOR'S THESIS | ABSTRACT

TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Biotechnology and Food technology | Biotechnology

2012 | 60 pages

Kari Haajanen, M.Sc., Turku University of Applied Sciences

Minna Lindgren, M.Sc. (Tech.), PerkinElmer Wallac Oy

Salla Juhantalo

REQUALIFICATION OF LYOPHILIZER

The objective of this study was to requalify a lyophilizer. Requalification was needed after constructional changes which increased the capacity of the device compared to the values obtained during the first qualification. The purpose of the requalification was to demonstrate that the lyophilizer functions according to the set specifications in its intended use.

The qualification was performed according to the Qualification procedure. Qualification plan was written including the IQ/OQ section. Every critical parameter had specific acceptance criteria. Multiple test runs were performed during the qualification. The test results and conclusions were reported. The report ensured the quality of the installation and operation of the device. Critical parameters were evaluated by means of a risk management system.

The lyophilizer passed all the tests and the requalification was approved.

KEYWORDS:

freeze-dryer, lyophilizer, qualification, validation, quality system, risk management

SISÄLTÖ

KÄYTETYT LYHENTEET	7
1 JOHDANTO	8
2 YRITYS	9
3 LAADUNHALLINTAJÄRJESTELMÄ	10
3.1 Muutosten hallinta	10
3.2 Dokumenttien hallinta	10
3.3 Tallenteiden hallinta	11
3.4 Riskien hallinta	11
3.4.1 FMEA	12
3.4.2 Poikkeamat	13
3.5 Resurssien hallinta	13
3.6 Tuotehallinta	13
3.6.1 Tuotanto ja huolto	14
3.6.2 Prosessien validointi	14
3.7 Tarkastukset ja auditoinnit	14
4 VALIDOINTI	15
4.1 Prosessivalidointi	15
4.1.1 Kvalifiointi	16
4.2 Dokumentointi	16
5 LAITEKVALIFIOINTI	17
5.1 Kvalifiointiluokka ja laajuus	17
5.2 Kvalifioinnin toteutus	17
5.2.1 Suunnitelma	17
5.2.2 Raportti	18
5.2.3 PQ	19
5.3 Uudelleenqualifiointi	19
6 KYLMÄKUIVAUS	20
6.1 Kylmäkuivausprosessi	21
6.1.1 Jäädytys	21

6.1.2 Pääkuivaus	24
6.1.3 Jälkikuivaus	25
6.1.4 Palautus	26
6.2 Prosessisyklit	26
6.3 Prosessiparametrit	27
6.4 Kylmäkuivatun tuotteen ominaisuuksia	29
7 KYLMÄKUIVURI	33
7.1 Kuivauskammio	34
7.2 Kondensorin kammio	34
7.3 Vakuumipumppu	35
7.4 Kompressorit	35
7.5 Anturit	36
7.6 Käyttöjärjestelmä	36
7.7 Tulpitus	36
7.8 Puhdistus	37
7.9 Kriittiset parametrit	37
8 TYÖN TARKOITUS	39
9 KYLMÄKUIVURIN UDELLEENKVALIFIOINTI	42
9.1 Kylmäkuivurin kapasiteetin määrittäminen	42
9.2 Uudelleenvalifiointi	45
9.2.1 IQ, asennuksen valifiointi	47
9.2.2 OQ, toiminnan valifiointi	48
10 KVALIFIOINTIAJOT	50
10.1 Hyllyn lämpötilan tasaisuuden määrittäminen	50
11 TULOKSET	53
11.1 Kapasiteetin määrittäminen	53
11.2 Hyllyjen lämpötilan seuranta	54
12 YHTEENVETO	62
LÄHTEET	64

LIITTEET

- Liite 1. Ajo manuaalisesti -50 asteessa.
- Liite 2. Ajo 10.10.12
- Liite 3. Ajo 17.10.12
- Liite 4. Ajo 18.10.12
- Liite 5. Ajot 25.10.12 a.) ja 25.10.12 b.)
- Liite 6. Ajot 26.10.12 a.) ja 26.10.12 b.)

KUVAT

Kuva 1. Riskien hallintaprosessin vuorovaikutus muihin laadullisiin prosesseihin.	12
Kuva 2. Veden faasidiagrammi.	20
Kuva 3. Kuivumistapoja.	24
Kuva 4. Kylmäkuivausprosessi.	27
Kuva 5. Kylmäkuivurin kaaviokuva.	33
Kuva 6. Vuokaavio laitteen käyttöönotosta.	40
Kuva 7. Pullot aseteltuina kuivurin hyllyille.	44
Kuva 8. Antureiden paikat hyllyillä.	50
Kuva 9. Anturit aseteltuina hyllyille.	51

KUVIOT

Kuvio 1. Hyllyn lämpötila mittausaikana.	55
Kuvio 2. Lämpötilajakauma -50 asteessa.	56
Kuvio 3. Hyllyjen välinen lämpötilaero -50 asteessa.	57
Kuvio 4. Lämpötilajakauma +0 asteessa.	58
Kuvio 5. Hyllyjen välinen lämpötilaero +0 asteessa.	59
Kuvio 6. Lämpötilajakauma +40 asteessa.	59
Kuvio 7. Hyllyjen välinen lämpötilaero +40 asteessa.	60

TAULUKOT

Taulukko 1. Riskianalyysi.	46
Taulukko 2. Ajojen tulokset.	54

KÄYTETYT LYHENTEET

CAPA	Korjaavien ja ehkäisevien toimenpiteiden järjestelmä
CMDCAS	Kanadan valvontaviranomainen (Canadian Medical Devices Conformity Assessment System)
EY	Euroopan yhteisö
FAT	Valmistajan tekemä käyttötesti (Factory Acceptance Test)
FDA	Amerikan valvontaviranomainen (Food and Drug Administration)
FMEA	Vika ja vaikutusanalyysi (Failure Mode and Effects Analysis)
GMP	Hyvät tuotantotavat (Good Manufacturing Practice)
Inc.	Osakeyhtiö (Incorporated)
IQ	Asennuksen kvalifiointi (Installation Qualification)
IVD	Potilasnäytetutkimus (In Vitro Diagnostic)
KKU6	Kylmäkuivurin yksilöllinen laitekoodi
OOS	Hyväksymisrajojen ulkopuolella oleva (Out of specification)
OQ	Toiminnan kvalifiointi (Operational Qualification)
PQ	Suorituskyvyn kvalifiointi (Performance Qualification)
SAT	Laiteasentajien tekemä käyttötesti (Site acceptance test)
T&K	Tutkimus ja Kehitys -operaatiot
URS	Käyttäjävaatimukset (User Requirement Specification)
VMP	Validointien dokumentoitu kokonaisuus (Validation Master Plan)

1 JOHDANTO

Kylmäkuivaus on useiden bioteknisten tuotteiden valmistuksen osaprosessi. Kylmäkuivaus on joskus ainoa keino saada herkäät tuotteet säilymään järkeviä aikoja ilman niiden toimintakyvyn heikkenemistä. Kylmäkuivaus on melko kallis ja hidas prosessi, jossa tuotteen yksilöllinen käyttäytyminen jäädytyksessä on tiedettävä onnistuneen kuivauksen aikaansaamiseksi. Tuotekarakterisoinnit voivat viedä pitkiä aikoja oikeita toimintaparametreja etsittäessä. Parhaimmillaan kylmäkuivaus antaa tuotteille lisäarvoa, koska silloin tuote pystytään hallituilla logistisilla ratkaisuilla siirtämään tuottajalta asiakkaalle.

Kylmäkuivausprosessissa kriittinen asia on laitteen eli kylmäkuivurin toiminta. Kylmäkuivattava tuote määrittelee laitteelta vaadittavat toimintaparametrit.

Tämä opinnäytetyö tehtiin PerkinElmer Wallac Oy:n toimeksiannosta. Opinnäytetyön tavoitteena oli kylmäkuivurin uudelleenqualifioiminen. Qualifioinnin tuli perustua PerkinElmer Wallac Oy:n laatu järjestelmään ja oikeaan dokumentointitapaan. Qualifioinnin tuli dokumentoidusti osoittaa, että laite toimii sille määritellyillä toimintaparametreilla hyväksyttävästi. Qualifioitava kylmäkuivuri oli kokenut rakennemuutoksen, jossa hyllyjä jäädyttävä kompressori oli vaihdettu tehokkaampaan ja samalla laitteen jäähdytysjärjestelmä oli muutettu ilmajäähdytteisestä nestejäähdytteiseksi. Kylmäkuivurin muutos oli niin suuri, että kvalifioitu laite tarvitsi uudelleen kvalifioinnin. Uudelleen kvalifioinnin aikana keskityttiin uusiin komponentteihin ja niiden aiheuttamiin muutoksiin laitteen toiminnassa. Ilmeistä oli, että teho oli lisääntynyt, joten laitteen uusi kapasiteetti piti määrittää. Kapasiteetin määrittämisen jälkeen laitteelle tehtiin testit, joilla todennettiin laitteen pystyvän sille asetettuihin spesifisiin toimintaparametreihin. Qualifioinnin aikana tehtyjen toimintojen tuli osoittaa, että kylmäkuivuri toimi sille asetettujen spesifikaatioiden mukaan täyttäen laatuvaatimukset tarkoituksenmukaisessa käytössä.

2 YRITYS

PerkinElmer Inc. toimii tänä päivänä yli 150 maassa työllistäen yhteensä noin 7000 työntekijää. Liikevaihto vuonna 2011 oli 1,9 miljardia dollaria.¹ PerkinElmer Inc. tuottaa kokonaisvaltaisia ratkaisuja, jotka auttavat löytämään, estämään ja parantamaan riskitekijöitä ihmisten ja ympäristön hyvinvoinnissa².

Wallac Oy on 1950 – luvulla perustettu turkulainen yritys, joka on siirtynyt PerkinElmerin omistukseen vuonna 1999. Tällä hetkellä PerkinElmer Wallac Oy työllistää Turussa yli 510 ihmistä. Suomen yksikkö on johtavia In Vitro Diagnostics (IVD) -puolen kehittäjiä PerkinElmer -konsernin sisällä. Wallac Oy tuottaa reagensseja, laitteita ja ohjelmistoja joko yksittäisinä tuotteina tai kokonaisuuksina asiakkaan tarpeista riippuen.³

Wallacissa on käytetty kylmäkuivausta tuotteiden kuivaamistarkoituksessa 1980 -luvun alkupuolelta lähtien. Silloin tuotteina olivat luminesenssituotteet, joita ei kuitenkaan enää ole tuotannossa. Kylmäkuivausprosessi oli aluksi vain käytännössä todettu toimivaksi, mutta viranomais määräysten tiukentuessa ja laatu järjestelmien kehittyessä kylmäkuivausprosessiin alettiin kiinnittää enemmän huomiota ja sen ensimmäinen prosessivalidointi tehtiinkin 1990 – luvun alkupuolella. Tällöin virallistettiin ne kylmäkuivausohjelmat, jotka olivat olleet käytössä jo vuosia määrittämällä tuotteiden eutektiset pisteet ja vertaamalla niitä ohjelmaparametreihin. Tuotteista, joiden tiedettiin historian perusteella olevan toimivia ja hyvin säilyviä, määritettiin jäännöskosteus. Tätä verrattiin kirjallisuuteen, josta saatiin määritettyä ensimmäiset jäännöskosteuden hyväksymiskriteerit. Tätä toimintaa sovellettiin jokaiselle tuotteelle erikseen, jolloin syntyi Wallacin ensimmäinen kylmäkuivauksen valvonta- ja hyväksymismalli.⁴

Nykyään Wallac Oy kuivaa kylmäkuivauksen avulla kymmeniä eri tuotetta, joista jokaiselle on määritetty omat spesifiset parametrit sekä tarkkaan määritellyt laatuvaatimukset⁵.

3 LAADUNHALLINTAJÄRJESTELMÄ

Wallac Oy perustaa toimintansa laadunhallintajärjestelmälle, joka koostuu toisiinsa vaikuttavista prosesseista. Tämän avulla varmistetaan, että asiakkaille toimitetut tuotteet ja palvelut ovat turvallisia ja toimivia sekä täyttävät viranomaisten ja asiakkaan määrittämät vaatimukset. Laadunhallintajärjestelmä noudattaa FDA:n laatujärjestelmäsäädöksiä, kansainvälistä ISO 13485:2003 – laadunhallintajärjestelmästandardia, ISO9001:2008 – standardia, CMDCAS -ohjelmaa ja IVD 98/79/EY -direktiiviä.⁶

3.1 Muutosten hallinta

Muutosten hallintaan kuuluu tehokas muutoksista tiedottaminen ja muutosten hyväksyminen sekä käyttöönotto osaksi laadunhallintajärjestelmää. Muutosten teko esimerkiksi prosesseihin tai laitteisiin on yksityiskohtaisesti ohjeistettu. Tällä tavalla varmistetaan tuotteiden ja palveluiden turvallisuus. Muutostenhallintaprosessit kattavat tuotteiden koko elinkaaren suunnittelusta aina jakeluun asti. Muutoksenhallintaprosessien avulla varmistetaan myös se, että riskien hallinta kattaa muutoksen kaikki osa-alueet.⁶

3.2 Dokumenttien hallinta

Laadunvalvontajärjestelmään kuuluu oleellisena osana dokumenttien hallinta. Tällä tavalla voidaan varmistaa, että luodut dokumentit ovat yhteneviä ja selkeitä sekä kuvaavat tarkasti niitä vastaavan toiminnan. Yhtenäisten dokumentti- ja kaavakepohjien avulla saadaan tallennettua materiaalia siitä, että yritys on toiminut laatustandardien, omien prosessi- ja toimintaohjeiden sekä työohjeiden mukaan. Luotuja dokumentteja tarkastetaan säännöllisesti ja päivitetään tai muokataan tarpeen mukaan, jotta varmistutaan niiden täyttävän aina liiketoiminnan ja viranomaisten vaatimukset.⁶

3.3 Tallenteiden hallinta

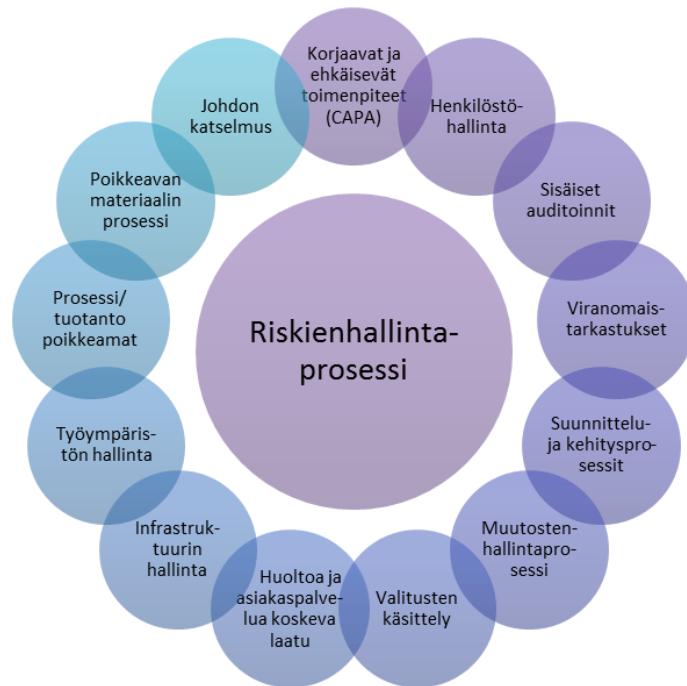
Wallacin tallenteita luodaan ja ylläpidetään ohjeen mukaan, joka noudattaa hyvän toimintatavan suosituksia (GMP), Suomen ja suurten maiden (USA, UK, Canada, Australia) lakeja ja määräyksiä sekä kansainvälistä laadunhallintastandardia (ISO 13485:2003). Tähän kuuluu tallenteiden tehokas luominen ja käsittely, turvallinen suojaus ja säilytys sekä hävittäminen asianmukaisen ajan kuluttua.⁶

3.4 Riskien hallinta

Riskien hallinta on Wallacin laadunhallintajärjestelmän avainprosessi. Wallacin riskien hallinta perustuu ISO 14971 – standardiin ja sen peruselementtejä ovat:

- Riskin arviointi, johon kuuluu riskianalyysi sisältäen vaarojen tunnistamisen (hazard identification), riskin suuruuden arviointi (risk estimation) ja riskin merkityksen arviointi (risk evaluation),
- Riskin valvonta (risk control) ja
- Myyntiin vapautuksen jälkeinen valvonta ja tiedonkeruu.⁶

Kuvassa 1 on esitetty riskien hallinnan vaikutusta muihin toimintaympäristön prosesseihin.



Kuva 1. Riskien hallintaprosessin vuorovaikutus muihin laadullisiin prosesseihin.

Riskien hallintatoimenpiteet suoritetaan aina tuotteille ja niihin liittyville prosesseille. Riskianalyysiprosessin (esim. prosessi-FMEA) tulokset määräävät sen, kuinka voimakasta hallinnassa tarvittava säätely on.⁶

3.4.1 FMEA

Erilaisten laitteiden, välineiden ja prosessien hallinnassa käytetään FMEA:n tuloksia. Analyysia pystytään soveltamaan monelle eri osa-alueelle. Laadunhallintajärjestelmä pohjautuu määräyksiin, jotka edellyttävät prosessien validointia, jos tuotosta ei ole täydellisesti verifioitu. Riskien hallintatoimenpiteiden tuotos auttaa prosessivalidoinnin tärkeysjärjestyksen luomisessa sekä hyväksymiskriteereiden tunnistamisessa luokittelemalla toimintojen riskejä niiden esiintymistodennäköisyyden ja haittaavuuden mukaan.⁶

3.4.2 Poikkeamat

Poikkeamiksi luokitellaan tapahtumat, jotka eroavat vaaditusta spesifikaatiosta. Tällaisia voivat olla toimenpiteet, jotka suoritetaan eri tavalla kuin on ohjeistettu. Tai jos tuotteen laadunvalvonnassa on löydetty jotain, mikä vaikuttaa tuotteen laatua heikentävästi, tehdään asiasta poikkeama. Poikkeamia hallitaan keräämällä niistä muodostunut data ja analysoimalla sitä niin, että pystytään hallitsemaan poikkeamien riskejä ja toimeenpanemaan korjaavia toimintoja. Poikkeamia käsitellään CAPA -järjestelmän piirissä, joka on käytössä laatuongelmien tunnistamiseksi, identifioimiseksi ja korjaavien toimenpiteiden toteuttamiseksi.⁶

3.5 Resurssien hallinta

Yrityksen resursseiksi luokitellaan henkilöstö ja se osaaminen sekä infrastruktuuri, johon sisältyy:

- toimitilat sisältäen käytettävät laitteet ja välineet,
- prosessilaitteisto mukaan lukien ohjelmistot,
- tukipalvelut ja
- työympäristö.

Esimerkiksi prosessilaitteiden hallintaan liittyy vaatimuksia laitteiden suunnittelun, rakentamisen, sijoittamisen ja asentamisen suhteen niin, että laitteet ovat helppoja ennakkohuoltaa, kalibroida, säätää, puhdistaa ja käyttää. Jokainen laite asennetaan ja kvalifioidaan hyväksytyjen toimitapojen mukaan ja tehdyt toimenpiteet dokumentoidaan asianmukaisesti.⁶

3.6 Tuotehallinta

Tuotehallintaan kuuluu kaikki prosessit, toimenpiteet ja tehtävät, jotka liittyvät Wallacin tuotteiden suunnitteluun, kehittämiseen, tuotantoon, jakeluun ja tuote-tukeen.⁶

3.6.1 Tuotanto ja huolto

Tuotanto- ja huoltotoiminta on kontrolloitua koko yrityksessä. Tuotteista on tarkat kuvaukset niiden ominaisuuksien mukaan ja työohjeet, menettelyt ja referenssimateriaalit on dokumentoitu. Yksittäisissä menettely- ja työohjeissa on vuokaavioita ja prosessikuvauksia. Tuotteen spesifikaatioiden mukaan suunnitellaan tai valitaan prosessilaitteistot, jotka on jo valmistajan toimesta osoitettu toimivan prosessirajojen mukaisesti. Prosessilaitteiden huolto ja ennakko- ja huolto on suunniteltu huollettavaksi itse tai huollolle on olemassa ulkopuolinen yhteistyökumppani. Kaikki laitteet, joilla tutkitaan prosessien toimivuutta, on myös tarkastettu ja todettu toimintoon sopiviksi.⁶

3.6.2 Prosessien validointi

Kaikki tuotteiden valmistukseen liittyvät prosessit pitää joko pystyä kokonaan verifioimalla todentamaan oikein toimiviksi tai ne ovat validoitava. Validoimalla varmistetaan kokeellisesti siitä, että prosessi sopii tuotteen valmistukseen ja prosessin vaatimukset täyttyvät toistuvasti. Tuotantolaitteiden kvalifointi on osa prosessivalidointia.⁶

3.7 Tarkastukset ja auditoinnit

Tuotteiden laadunvalvonta toteutetaan vaiheittain tuotekehityksen ja tuotannon aikana. Kun jokainen prosessivaihe on suunniteltu, pystytään todistamaan, että vaiheet täyttävät asetetut vaatimukset ja lopputuote on laadukas kokonaisuus.⁶

Wallacilla suoritetaan sisäisiä auditointeja, joilla varmistetaan laadunhallintajärjestelmän toimivuus ja että se todellisuudessa täyttää tuotteita ja markkinoita koskevat viranomaismääräykset. Auditoinneilla osoitetaan myös, että menetelmät toimeenpannaan ja niitä noudatetaan tarkasti. Prosesseja seurataan säännöllisesti parannustarpeiden kartoittamiseksi ja aikaisempien auditointien poikkeamien korjauksien todentamiseksi.⁶

4 VALIDOINTI

Periaatteena on, että jos tuotetta ei pystytä täydellisesti verifioimaan pitää sen valmistusprosessit validoida⁶. Verifiointi tarkoittaa tarkastukseen perustuvaa varmistusta siitä, että määritetyt vaatimukset ovat jo täytetty⁸. Validoinnilla voidaan kokeellisesti osoittaa, että tuotteelle määrätty vaatimukset täyttyvät. Testien ja seurannan kautta osoitetaan, että syntyvä tuote tai laitteen toiminta on jokainen kerta samanlainen.⁶

Validoinnin tarve voi syntyä uuden tuotteen tai prosessin kehittämisen seurauksena, tai jos jo olemassa olevaan validoituun toimintaan tulee muutoksia esim. laitteeseen, raaka-aineeseen tai eräkokoon. Validoinnin tarve voidaan huomata myös auditoinnin aikana. Validointimenetelmiä on erilaisia riippuen kohteesta. Kaikille menetelmille on yhteistä, että tehdään suunnitelma, joka sisältää ennalta määritellyt hyväksymiskriteerit. Ennen validointiajoja tehdään tuotteen tai laitteen karakterisointi ja optimointi, jotka voidaan dokumentoida validoinnin liitteiksi. Näillä menetelmillä ei ole ennalta asetettuja hyväksymiskriteerejä vaan sellaiset määritetään näiden prosessien seurauksena. Karakterisoinnista ja optimoinnista tehdään suunnitelma ja raportti kuten validoinnistakin.⁷

4.1 Prosessivalidointi

Prosessivalidointi suoritetaan laitteistolla, joka on samassa kokoonpanossa kuin normaalin tuotannon aikana. Kokeet toistetaan niin moneen kertaan, että varmistutaan tulosten merkittävydestä ja yhdenmukaisuudesta. Kokeiden pitää sisältää ajoja jokaisen kriittisen ohjausparametrin toimintarajoilla.⁷

Prosessivalidoinnin toteutuksessa käytetään kansainvälisiä toimintaperiaatteita:

- GHTF, Quality Management System-Process Validation Guidance
- FDA, Guideline on general principles of Process Validation
- Annex 15, EU Guide to Good Manufacturing Practice.⁷

4.1.1 Kvalifiointi

Ennen kuin kokonainen prosessi voidaan validoida, pitää jokainen yksittäinen komponentti kuten laite tai ohjelmisto olla validoitu, kvalifioitu tai kalibroitu tarpeiden mukaan. Yksittäisille laitteille tehdään kvalifiointi, jossa määritetään laitteen toimintakyky ja osoitetaan laitteen pystyvän tuottamaan samanlaista tuotetta jokaisella valmistuskerralla. Kvalifiointi on validoinnin osa.⁷

4.2 Dokumentointi

Validoinnissa käytetään virallisia suunnitelma- ja raporttipohjia, jotka on erikseen suunniteltu eri tuotannon osa-alueille esim. reagensseille ja instrumenteille. Verifioinnit ja karakterisoinnit tehdään omille virallisille pohjilleen ja liitetään validointipohjien liitteiksi.⁷

Validation Master Plan on dokumentoitu kokonaisuus validointeja, jotka ovat asiakkoittain jaoteltuja. VMP sisältää validointitarpeet aina tuotekehityksestä ja muutosehdotuksista lähtien laatukokouksissa määriteltyihin uudelleen validointitarpeisiin ja muutosverifiointeihin. Yhden prosessin dokumentoinnit siis saadaan laadukkaiksi kokonaisuuksiksi niiden hallinnan helpottamiseksi.⁷

Jos validointisuunnitelman hyväksymiskriteerit eivät täyty validoinnin aikana, pitää jokaisesta kriteeristä tehdä Hyväksymisrajojen ulkopuolella olevien tulosten käsittely erillisten ohjeiden mukaan. Riippuen minkälainen on syy validoinnin hyväksymiskriteereiden saavuttamisen puuttumiseen, voidaan tehdä myös Poikkeamahallinta – raportti. Näiden avulla voidaan validointi saattaa loppuun ongelmista huolimatta.⁷

Validoinnin hyväksymisen jälkeen voidaan hyväksyttää käyttöön käyttö-, erä- tai huolto-ohjeet⁸.

5 LAITEKVALIFIOINTI

5.1 Kvalifiointiluokka ja laajuus

Jokainen laite tuotannossa, tuotekehityksessä, laadunvarmennuksessa ja tuki-toiminnoissa on oltava kvalifioitu tarkoituksenmukaisessa käytössään. Kvalifioinnin taso määräytyy käyttötarkoituksen kriittisyyden mukaan. Luokat ovat A, B ja C. Luokka A on kriittisin ja C ei-kriittinen. A-luokan laite on kvalifioitava, kerta-luontoinen hankinta kuten valmistuslinja, joka koostuu monista eri moduuleista ja jolle ei ole valmista kvalifiointipohjaa. B-luokan laite on ns. standardilaite, jolle on valmiina kvalifiointipohja, johon on määritelty hyväksymiskriteerit valmiiksi. C-luokan laite kvalifioidaan yleensä pelkällä kalibroinnilla ja täyttämällä valmis kvalifiointikaavake.⁸

Vaikka kylmäkuivuri on yksittäinen laite, se on erittäin kriittinen komponentti tuotteiden valmistusprosessissa ja siksi se kuuluu kvalifiointiluokkaan A. Pienikin muutos kylmäkuivurin toiminnassa saa aikaan koko tuotannon häiriintymisen, joten sen toiminnasta pitää olla erityinen varmuus.⁸

5.2 Kvalifioinnin toteutus

Kvalifioinnille valitaan vastuhenkilö eli kvalifiointivastaava. Kvalifioinnissa voidaan hyödyntää laitevalmistajan tekemiä kvalifiointitoimenpiteitä.⁸

5.2.1 Suunnitelma

Kvalifiointivastaava tekee kvalifiointisuunnitelman erillisen ohjeen mukaan. Suunnitelma hyväksytetään kvalifioinnin ohjausryhmällä. Kvalifiointisuunnitelma sisältää ainakin IQ ja OQ -osuudet.⁸

IQ on dokumentti asennuksen toimivuudesta. Se on dokumentoitu kokonaisuus tietoja. Näiden tietojen perusteella arvioidaan laitteen toimivuutta käyttötarkoituksessaan.⁸ Laite pitää olla asennettuna käyttöympäristöönsä, missä todenneetaan sen käyttöjärjestelmän toimivuus ja asennuksen onnistuminen jokaisen osakokonaisuuden suhteen. Myös laitteen perustiedot kuten malli, valmistaja ja sille yrityksessä annettu laitekoodi on kirjattava. IQ:n suorittamisen apuna käytetään usein laitevalmistajan dokumentoituja testauksia laitteelle, jotta laitteen toimintaa ja suorituskykyä on helpompi todentaa myös asennuksen jälkeen. FAT -testaus todentaa laitteen toiminnan sille määritellyillä toimintaparametreilla ennen valmistajalta lähtöä. FAT -testauksesta tehdään dokumentti, joka liitetään kvalifioinnin liitteeksi.⁹ Suurissa laitehankinnoissa tehdään FAT -testauksen jälkeen myös SAT -testaus, jossa FAT -testit tyypillisesti toistetaan asennuksen yhteydessä. (M. Lindgren, PerkinElmer Wallac Oy, henk.koht. tiedonanto).

OQ on dokumentti laitteen toiminnasta.⁸ Toiminnan kvalifioinnin aikana todennetaan, että laite toimii oikein ja halutulla tavalla. Tämä tarkoittaa, että käyttöön tulevat toimintaparametrit pitää pystyä testien avulla todennettavasti saavuttamaan. Pitää pystyä todentamaan, että laite pystyy tuottamaan sillä tuotettavaksi tarkoitettua tuotetta. Jotta voidaan olla varmoja, että laite on toimintakunnossa, ajetaan sillä toimivuustestejä, jotka ovat laitekohtaisesti määriteltyjä. Mitä monimutkaisempi laite on, sitä enemmän on toimintaa laaja-alaisesti testaavia testejä. Laite kalibroidaan, jotta voidaan varmistua että parametrit ovat oikein. Hälytykset ja käyttöturvallisuus testataan, jotta voidaan olla varmoja, että laite toimii mahdollisimman turvallisesti myös poikkeavissa olosuhteissa.⁹

5.2.2 Raportti

Laitteen testauksesta tehdään dokumentaatio liitteineen, jolla voidaan osoittaa laitteen toimintakyky. Raportti on oleellinen osa todentamista. Sen avulla tehty työ on kootusti hallittavissa laatujärjestelmässä. Mahdolliset poikkeamat kvalifiointisuunnitelmasta käsitellään raportissa.⁸

5.2.3 PQ

PQ tarkoittaa laitteen tai linjaston suorituskyvyn todentamista. Suorituskyvyn testaaminen perustuu URS:iin. PQ -testauksella annetaan näyttö siitä, että laite toimii sille määritellyssä spesifisessä käyttötarkoituksessa ja tuottaa toistettavasti samaa tuotetta. Yleensä PQ tehdään esimerkiksi linjastolle, joka on jo toimintavalmis. PQ:n aikana linjastolla ajetaan useita testejä, joita verrataan toisiinsa. Testeillä nähdään toimivuus, toistettavuus ja tilan vaikutus valmistettavaan tuotteeseen.⁸

5.3 Uudelleenqualifiointi

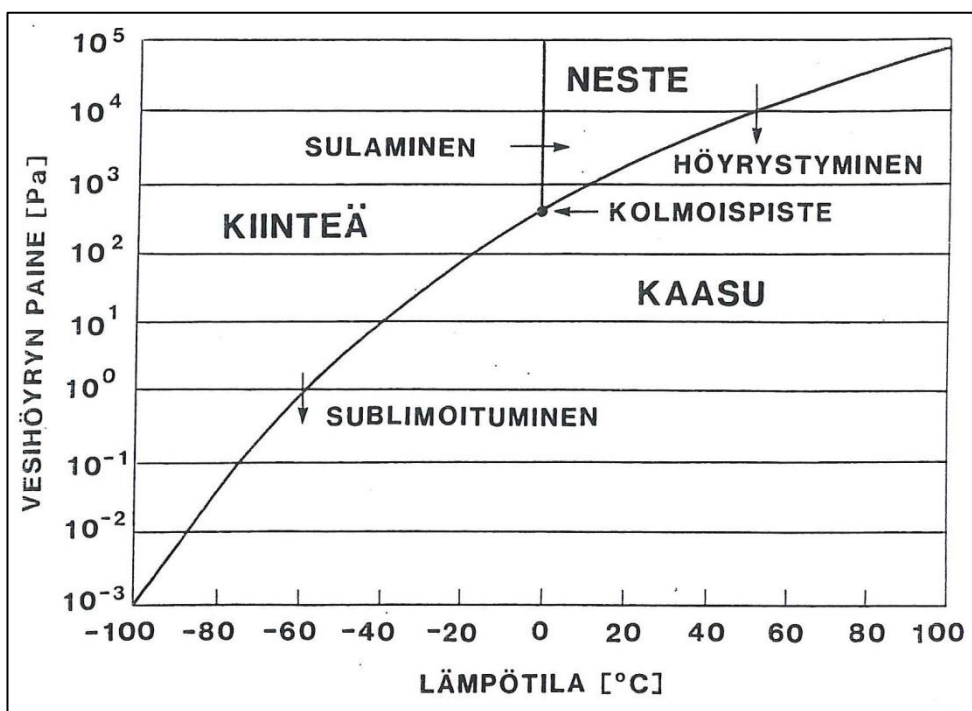
Laitteiden toimintaa seurataan jatkuvasti. Laitteen kvalifioinnin aikana tai myöhemmin laitetta huollettaessa voidaan tulla tilanteeseen, jossa laitetta muutetaan niin paljon, että se ei enää ole samassa muodossa kuin se oli kvalifioitaessa. Muutoksen jälkeen laitteen uudelleenqualifioinnin tarve on arvioitava ja tarvittaessa laitteelle pitää suorittaa uusi kvalifiointi, jotta voidaan todentaa laitteen toimintakyky muutosten jälkeenkin.⁸

6 KYLMÄKUIVAUS

Kylmäkuivaus on keksitty tuhansia vuosia sitten, jolloin sitä käytettiin ensin ruu-
an säilömiseen esimerkiksi vuoristo-olosuhteiden mahdollistamissa puitteissa.
Samat olosuhteet on pyritty myöhemmin saamaan aikaan kontrolloidusti laitteil-
la. Kylmäkuivausprosessin käyttö lisääntyi huomattavasti, kun menetelmää kek-
sittiin kehittää myös nestemäisille tuotteille. Tämä on mahdollistanut muilla kei-
noilla säilymättömien tuotteiden onnistuneen säilymisen alkuperäisiä ominai-
suuksia menettämättä.^{10 11 12}

Kylmäkuivaus tarkoittaa prosessia, jolla tuote kuivataan käyttämällä hyväksi
sublimaatiota. Se tarkoittaa fysikaalista ilmiötä, jossa jäätynyt olomuoto muuttuu
suoraan höyryksi ilman välissä esiintyvää nestemäistä faasia. Tämän mahdollis-
tamiseksi on tuotteen kuivauksen tapahduttava alipaineessa.¹²

Kuvassa 2 on osoitettu sublimaation tapahtumisen reitti paineen ja lämpötilan
mahdollistamana.



Kuva 2. Veden faasidiagrammi.¹⁴

Monet aineet ovat epästabiileja nestemäisissä olomuodoissa ja niiden säilyvyys ilman kylmäkuivausta on hyvin rajallinen. Kylmäkuivaus mahdollistaa biologisten ja kemiallisten tuotteiden säilyvyyden. Esimerkiksi nopeasti aktiivisuutensa menettävät proteiinit voidaan saada säilymään, kun ei tarvitse käyttää herkästi denaturoivia korkeita lämpötiloja kuivauksen onnistumiseksi. Kylmäkuivattavan tuotteen koostumuksen ja käyttäytymisen perusteella voidaan hakea oikeita olosuhteita kuivaukselle. Tuotteen tarvitsemat olosuhteet määrittävät kylmäkuivauksen parametrit ja samalla myös laitteilta vaaditut olosuhteet.¹¹

6.1 Kylmäkuivausprosessi

Kylmäkuivauksessa voidaan erottaa kolme eri prosessin vaihetta: jäädytys, pääkuivaus ja jälkikuivaus.

6.1.1 Jäädytys

Jäädytyksen tarkoituksena on saada liuosmaiseen tuotteeseen syntymään rakenne, jossa kaikki vesi on jäänyt jääksi. Jää muodostaa kristallisoituneen kiderakenteen, jonka liuenneet aineet rajoittuvat kiteiden väliselle alueelle.¹⁰ Ideaalisessa tilanteessa jäätyminen minimoi tuotteen konsentraatiomuutokset ja tuottaa tuotteen, jossa kaikki komponentit on samassa muodossa kuin sulassa materiaalissa. Kuitenkin käytännössä vain harvoin saavutetaan tuotteen optimaalinen jäätyminen.¹³ Jäätyminen on kriittinen toiminto kylmäkuivauksessa, koska se määrittää koko prosessin toimivuuden. Haihtuminen riippuu kiderakenteen muodosta ja koosta. Jokaisella tuotteella on sen sisältämistä komponenteista johtuen yksilöllinen optimaalinen jäätymisnopeus ja sen avulla muodostuva kiderakenne.¹⁰

Jotta ymmärtää tuotteen käyttäytymistä kylmäkuivauksen aikana, pitää ymmärtää veden muutos jääksi. Veden jäädyttäminen saa aikaan veden kiteytymistä. Veden jäätymisessä syntyy ensin pieniä jääytimiä, jotka toimivat ikään kuin alukkeina jääkiteille. Puhdas vesi kiteytyy näiden jääytimien avulla homogeeni-

siksi jääkiteiksi. Käytännössä veteen liuenneet muut aineet aiheuttavat kuitenkin kiteiden muodostumisen heterogeenisesti vettä sisältäville alueille. Veden joukossa olevat kiinteät aineet muodostavat omia alueitaan liuokseen, jolloin vesi niiden ympärillä jäätyy. Kiinteät aineet saattavat konsentroitua, kun niissä kemiallisesti kiinni ollut vesi jäätyy ennen itse aineen jäätymistä.¹³ Jääkiteitä on useita erimuotoisia, mutta usein optimaalisimmaksi kylmäkuivauksen kannalta ajatellaan kuusta muistuttavien haarautuneiden jääkiteiden eli dendriittien muodostama kiderakenne. Tällaisen kiderakenteen sublimoituessa rakenteeseen syntyy kapillaarikäytäviä, jotka helpottavat tuotteen kuivumista syvemmältä.¹⁴ Jääkiteiden muoto ei ole kiinni vain jäähdytysnopeudesta, koska kiderakenteeseen vaikuttaa myös jäädytettävän aineen muut komponentit ja niiden konsentraatiot liuoksessa^{14 16}.

Jäätymisnopeus on tuotteen ominaisuuksien perusteella optimoitava parametri. Tuotteen kannalta liian hitaasta jäädystä voi myös olla haittaa, koska tuotteen komponenttien konsentraatiomuutokset johtuvat yleensä ainesosien osittaisesta jäätymisestä.¹⁵ Konsentraatiomuutokset ovat todennäköisempi syy tuotteen aktiivisuuden menettämiseen kuin kiteytyminen itsessään¹³.

Jäädys on ratkaisevassa asemassa kylmäkuivauksen onnistumisessa. Jäätymisnopeus on prosessivaiheen kriittinen parametri. Jäätymisnopeuden määrittäminen hitaaksi tai nopeaksi on kuitenkin turhaa, jos samalla ei määritellä mihin tätä aikamäärettä verrataan. Jäätymisnopeuden yhteydessä voidaan puhua esimerkiksi ajasta, jolla tarkoitetaan hyllyjen jäähtymisnopeutta, tuotteen jäätymisnopeutta tai tuotteen jäätymisen syvyyttä millimetreinä kylmäkuivauspullon sisällä.¹³

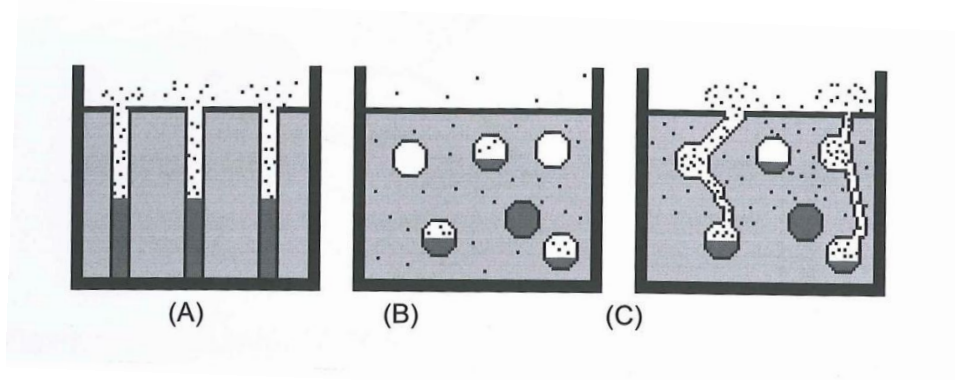
Kylmäkuivurin hyllyjen jäätymisnopeutta on helppo kontrolloida kylmäkuivurilla, koska kylmäkuivureissa on anturi tai antureita, jotka mittaavat hyllyihin sisään menevää ja hyllyistä ulos tulevaa kylmäaineen lämpötilaa. Hyllyn lämpötila ja tuotteen lämpötila ei kuitenkaan jäädystämisen aikana ole sama, vaikka ne seuraavatkin suurpiirteisesti toisiaan, joten niitä ei voi suoraan verrata toisiinsa.¹³

Oleellisinta onnistuneen prosessin kannalta on tuotteen sisällä saavutettava jäätymisnopeus. Tämä parametri ei kuitenkaan ole kontrolloitavissa kuten hyllyn lämpötila. Jokaisen yksittäisen kylmäkuivauspullon sisällä tapahtuva jäätymisnopeus on erilainen johtuen useista muuttujista, esimerkiksi paikasta kylmäkuivurin hyllyllä. Tuotteen lämpötilaa mitattaessa suuren virheen tuo tuoteanturin paikka, koska tuoteanturit on aseteltava käsin kylmäkuivauspulloihin. Anturin saaminen pulloon niin, että se antaa kattavaa kuvaa koko pullon sisällöstä saattikka koko kylmäkuivattavan tuote-erän käyttäytymisestä, on epävarmaa ja vaatii harjoittelua.¹³

Samalla hyllyllä olevien pullojen käyttäytymistä tutkittaessa on huomattu, että vaikka toisissa pulloissa tapahtuu hallittu hidas jäätyminen pohjasta pintaa kohden, toisissa pulloissa oleva tuote taas ensin alijäähtyy huomattavasti ja lopulta kiteytyminen tapahtuu nopeasti koko tuotteen läpi. Jäätymiskäyttäytymiselle on löydetty monia syitä, joista suuri osa on laitteiston eli kylmäkuivurin ominaisuuksista aiheutuvia. Esimerkkeinä mainittakoon kylmäkuivurin hyllyjen kylmät ja kuumat pisteet hyllyn sisällä, jotka vaikuttavat huomattavasti yksittäisiin pulloihin sekä pullon paikka kylmäkuivauskammiossa, koska lähellä reunoja kylmän vaikutus on erilainen kuin hyllyn keskellä. Hyllyn keskellä sijaitseva pullo on suojassa kammion seinien tai oven aiheuttamalta lämpövaikutukselta. Pullon sisälle asetettu anturi edesauttaa tuotteen kiteytymistä. Myös kylmäkuivauspullon mahdollinen epätasainen asettuminen hyllylle muuttaa lämmön siirtymistä tuotteen, pullon ja kylmäkuivurin hyllyn välillä.¹³

Tyypilliset jäädytysnopeudet tuotteelle ovat noin $0,1 - 1 \text{ }^{\circ}\text{C} / \text{min}$ ¹³. Myös hitaampia ja nopeampia jäädytyksiä käytetään. Nopealla jäädytyksellä voidaan tarkoittaa yli $10 \text{ }^{\circ}\text{C} / \text{min}$. Nopeimmat jäädytykset tehdään usein nestetypellä tai erillisillä jäädytyslaitteilla.^{14 17} Hitaimmat jäädytykset ovat noin $0,05 \text{ }^{\circ}\text{C} / \text{min}$ ¹⁶. Kun puhutaan jäätymisnopeudesta, joka kuvataan tuotteen jäätymissyvyytenä (mm / min), tyypillisiä lukemia ovat $0,5 - 1,0 \text{ mm} / \text{min}$. Tällöin saadaan aikaan kohtuullisen suuria jääkiteitä, jotka suuntautuvat pullon pohjasta pintaa kohden, mikä edesauttaa tuotteen kuivumista pääkuivauksen aikana.¹³

Kuvassa 3 on erilaisia kylmäkuivattavan tuotteen kuivumistapoja. A esittää sublimaatiota jääkapillaareja pitkin. B esittää diffuusiota kiintoaineen läpi ja C esittää yhdistynyttä diffuusiota ja sublimaatiota, joka on mahdollistunut halkeamien kautta.



Kuva 3. Kuivumistapoja.¹³

Jäätymisnopeuden vaikutus ulottuu itse tuotteen kiderakenteen muodostumisen jälkeen myös tuotteen kuivumisnopeuteen. Jos tuotteeseen on nopean jäädyttämisen seurauksena syntynyt paljon pieniä kiteitä, ne voivat olla epäsäännöllisesti järjestäytyneitä ja tuotteessa saattaa olla suuria konsentroituja alueita kiinteää ainetta. Kuivumisen käynnistyessä on veden päästävä tuotteen kuivumispinnalta kylmäkuivurin kammion ilmatilaan joko jääkapillaareja pitkin tai ensin sublimoituen tuotteen rakenteen sisällä eristyneinä olevista kiteistä ja kulki-en tuotteen muiden kiinteiden osien läpi diffuusion avulla. Jo kuivunut tuote saattaa myös halkeilla, jolloin vesi pääsee kulkeutumaan näitä halkeamia pitkin. Jääkiteiden koko vaikuttaa suuresti tuotteen kuivumisaikaan, lämpötilaan ja säilyvyyteen.^{13 16 17}

6.1.2 Pääkuivaus

Pääkuivauksen alussa painetta alennetaan, jolloin mahdollistetaan veden sublimoituminen. Sublimoituminen on endoterminen reaktio, joten prosessin ete-

nemiseksi on hyllyjä lämmitettävä. Tällä tavalla korvataan jään sublimoitumislämpöä vastaava lämpömäärä.¹⁴

Kuivuminen alkaa tuotteessa sen pinnalta edeten kohti pohjaa. Vesihöyryn pitää kulkeutua kuivan osan läpi vapautuakseen kylmäkuivurin ilmatilaan. Kiteiden muodostamat kapillaarit vaikuttavat oleellisesti kuivumisnopeuteen, koska silloin höyryn ei tarvitse kulkea tuotteen kiinteiden osien läpi. Paikkaa tuotteessa, jossa kuivuminen tietyllä ajan hetkellä tapahtuu, kutsutaan sublimaatorajapinnaksi. Tuotelämpötila alkaa nousta, kun sublimaatio hidastuu haihtuvissa olevan nesteen määrän vähentyessä. Lämmön noustessa myös painegradientti tuotteen ja kondensorin välillä pienenee, mikä hidastaa sublimoitumista edelleen. Lämpötilan ja paineen nousu voi aiheuttaa tuotteen spesifisen eutektisen pisteen ylityksen, jolloin jäätynyt neste sulaa ja tämä aiheuttaa tuotteen rakenteen hajoamisen. Kylmäkuivureissa on usein automaattinen hälytys tämän lämmön nousun takia ja kuivuri saattaa esim. lopettaa hyllyjen lämmittämisen tai alkaa jopa jäähdyttämään hyllyjä, jotta eutektista pistettä ei ylitetä.¹⁴

On osoitettu, että pääkuivauksen aikana tapahtuva kuivumisnopeus on suoraan verrannollinen tuotteen kiteytymislämpötilaan. Mitä korkeampi tuotteen kiteytymislämpötila on, sitä suurempi on nopeus jolla neste poistuu tuotteesta pääkuivauksen aikana.¹⁶

6.1.3 Jälkikuivaus

Jäädytyksessä adsorboitunut vesi ei yleensä sublimoidu tarvittavissa määrin pääkuivauksen aikana, jolloin se tuotteeseen jäädessään saattaa vaikuttaa tuotteen säilyvyyteen. Adsorboituneen veden irrottaminen rakenteesta vaatii veden kapillaarivoimien voittamista. Tähän tarvitaan mahdollisimman suuri painegradientti tuotteen ja kondensorin välille, joten painetta alennetaan usein niin alas kun laitteen vakuumpumpulla on mahdollista päästä. Lämmitystä hyllyjen kautta lisätään, jos se on mahdollista. Kuivauksen aikana tuotteen lämpötila nousee hitaasti hyllyjen lämpöiseksi, jossa sitä pyritään pitämään vielä tunteja mahdollisimman hyvän kosteuden poiston saavuttamiseksi. Oikea jäännöskosteus pitää

määrittää jokaiselle tuotteelle erikseen ja jäännöskosteuden mittaamiseksi onkin useita erilaisia menetelmiä.¹⁴

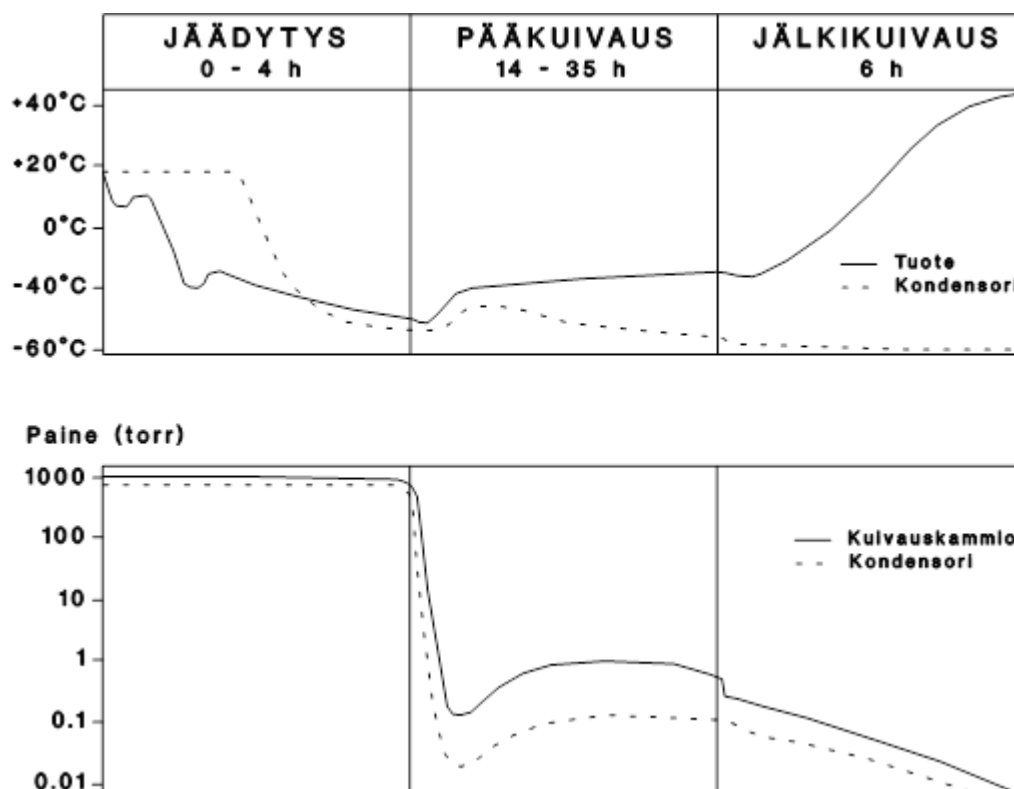
6.1.4 Palautus

Tuotteen palauttaminen olomuotoon jossa se oli ennen kylmäkuivausta, on prosessi jossa kuivattuun tuotteeseen lisätään nestettä. Liutinta, yleensä vettä, lisätään tarkkaan tunnettu määrä kuivan tuotteen joukkoon. Usein tämä määrä on sama kuin tuotteesta poistetun veden määrä. Veden lisäämisen jälkeen tuote yleensä reagoi hyvin nopeasti veteen, joka liuottaa tuotteen takaisin vesifaasiin. Tästä tulee kylmäkuivatun tuotteen rakenteesta käytetty nimitys ”solvent loving” eli liutinta rakastava.¹¹ Uuden liuoksen ominaisuudet pitäisivät olla samanlaiset kuin alkuperäisen liuoksen. Pitkä liukenemisaika, aktiivisuuden lasku tai liuoksen muodostumisen ongelmat ovat hyviä indikaattoreita arvioitaessa kylmäkuivauksen onnistumista.¹⁰

6.2 Prosessisyklit

Materiaalien käyttäytyminen prosessissa perustuu niiden yksilöllisiin ominaisuuksiin, siksi prosessiolosuhteet vaihtelevat tuotteiden välillä laajastikin. Esimerkiksi ne tuotteet, jotka sisältävä paljon vettä ja joilla on alhainen faasimuutoksen lämpötila, vaativat alemman hyllylämpötilan ja kammion paineen. Tämä vaikuttaa myös aikaan, jolloin pääkuivauksen sykli on pitkä. Eutektisen rakenteen omaavalle materiaalille voidaan käyttää suhteellisesti rajumpia prosessiolosuhteita kuin amorfisille tuotteille. Tällöin prosessin syklit voivat olla suhteessa lyhyempiä ja tuotteen kokonaisprosessiaika on tuotannon läpimenoajan kannalta parempi. Tuotteen kiderakenne määrittelee prosessin parametrit. Jäädätyksessä tärkeintä on, että päästään alle tuotteen eutektisen pisteen, jotta tuote voidaan kuivata turvallisesti alipaineen avulla.¹¹

Kuva 4 on suuntaa antava kaaviokuva kylmäkuivausprosessista ja prosessisykliä kestosta. Tämä havainnollistaa prosessia kokonaisuutena.



Kuva 4. Kylmäkuivausprosessi.

6.3 Prosessiparametrit

Prosessissa kontrolloidaan kolmea toisistaan riippumatonta pääparametria, jotka ovat hyllyjen lämpötila, paine ja aika. Nämä parametrit luetaan itsenäisiksi, koska ne ovat suoraan säädettävissä ja ne eivät ole riippuvaisia mistään muusta parametrasta. Esimerkiksi tuotteen ja kondensorin lämpötila ovat riippuvaisia jäädytyksen aikaisesta asetetusta arvosta. Yksilölliset prosessiparametrit optimoidaan jokaisen kuivattavan tuotteen ominaisuuksien pohjalta.¹¹

Lämpötila

Hyllyjen asetetusta lämpötilasta riippuu sekä hyllyn että tuotteen lämpötila jäädytyksen aikana. Tuotelämpötila pyrkii seuraamaan hyllyn lämpötilaa. Poikkeuksia tähän tuo termiset tapahtumat, kuten liuoksen kidealkioiden muodostuminen ja siitä seuraava kidemuodostuminen, jolloin lämpöä vapautuu sulasta tuotteesta paljon pienessä ajassa ja lämpötila tuotteessa lähtee nousuun vaikka hyllyä jäädytetään tasaisesti. Kuten aikaisemmin on mainittu, hyllyn lämpötila vaikuttaa kiderakenteeseen. Alhaisemmalla hyllyn lämpötilalla saadaan aikaan suurempi ero tuotteen ja hyllyn lämpötilan suhteen ja tällä tavoin suurempi lämmönsiirtokerroin. Nestemäisen tuotteen lämmönsiirtokerroin kertoo paljon nesteen kiteytymisen nopeudesta. Kiteytymisen jälkeen tuote jatkaa jäätymistään, kunnes täydellinen jäätyminen on saavutettu.¹¹

Jos lämpötila pääsee nousemaan yli eutektisen pisteen, hajoaa jäätymisen aikana muodostunut kideranne. Tämä tarkoittaa niin sanotun kakun luhistumista eli jäätymisessä muodostuneen rakenteen hajoamista. Tämän jälkeen tuote ei enää pysty muodostamaan alkuperäistä rakennettaan, vaikka se liuotettaisiin uudestaan nesteeseen.¹¹ Lämpötilaa onkin syytä kontrolloida koko kuivaamisen ajan, jotta lämpötila tuotteessa pysyisi useita asteita eutektisen pisteen alapuolella. Tämän takia on erityisen tärkeää tietää tuotteen yksilöllinen eutektinen piste.¹⁵

Jälkikuivauksen aikana hyllyn lämpötilalla on vielä merkittävämpi vaikutus tuotteen lämpötilaan, koska tuotetta viilentävän höyryn vaikutusta ei enää ole. Liian alhainen lämpötila voi olla riittämätön tarvittavalle kuivumiselle tai se voi ainakin alentaa kuivumisen nopeutta pidentäen prosessiaikaa. Liian korkea lämpötila jäännöskosteuden määrän ollessa korkea, voi johtaa kuivan tuotteen lasittumiseen josta seuraa luhistuminen ja tuotteen aktiivisuuden menettäminen.¹¹

Paine

Jään sublimoitumisen alussa laitteen kammioon tehdään vakuumi, jolloin pääkuivaus mahdollistuu. Tämän jälkeen hyllyjen lämpötilaa lähdetään nostamaan, jolloin tarjotaan tarvittavaa korvautumislämpöä sublimaatiolle. Haihtuva vesi jäädyttää tuotetta, jolloin lämpötilaa korjataan lämmittämällä hyllyjä. Kylmäkuivausprosessin edetessä myös tuotteen lämpötila lähtee nousuun, joka johtuu veden määrän vähenemisestä tuotteesta.¹³

Kammion paineella on merkittävä vaikutus tuotteen lämpötilaan kuivausvaiheiden aikana. Sublimaation aikaan saava voima on ero höyrynpaineella tuotteessa verrattuna normaaliin ilmanpaineeseen sublimaatorajapinnan yläpuolella eli kylmäkuivurin kondensorissa.¹⁸ Oikeiden parametrien löytäminen tehokkaan kuivauksen aikaansaamiseksi vaatii prosessin optimointia¹³.

Prosessiaika

Spesifinen aika määrittelee sekä tuotteen statusta että prosessia. Esimerkiksi riittävä aika tarpeeksi alhaisessa lämpötilassa jäädytyksen aikana varmistaa, että tuote on kokonaan jäässä. Pääkuivauksen pituuden määrittelee aika, joka tarvitaan, jotta kaikki jäätynyt neste on sublimoitunut tuotteesta. Jälkikuivauksen aika taas vaikuttaa kuivauksen tasoon ja jäännöskosteuteen. Sublimoitunut neste jatkaa kondensoitumista niin kauan kun höyrynpaine kondensorissa on alhaisempi kuin tuotteen höyrynpaine. Kun tuotteen lämpötila on kolmoispisteen alapuolella, materiaali kuivuu sublimaation avulla säilyttäen jäätymisessä muodostuneen rakenteensa.¹¹

6.4 Kylmäkuivatun tuotteen ominaisuuksia

Kylmäkuivauksella on mahdollista tuottaa stabiileja tuotteita. Tämä tarkoittaa ns. kineettisen kellon hidastamista tuotteen hajoamisen tai aktiivisuuden menetyksen suhteen.¹¹ Kuivattu tuote oletetaan aktiiviseksi tai toimivaksi niin kauan, kun

se pysyy ennalta määritellyllä tasolla. Tuotteen säilyvyys määritellään sen mukaan, koska aktiivisuus laskee alle asetetun hyväksymisrajan. Aktiivisuuden mittaukseen on erilaisia tapoja: nopeutettu-, pitkän ajan tai reaaliaikainen aktiivisuustestaus. Pitkän ajan ja reaaliaikainen testaus tarkoittavat testausta, joka suoritetaan tuotteelle, joka on säilytettynä oikeissa säilytysolosuhteissa. Tietyn ajan välein tuotteet otetaan säilytyksestä ja testataan, jotta saadaan määritettyä tuotteen aktiivisuus. Tämän jälkeen tuotteet säilytetään taas samoissa tarkoissa olosuhteissa. Tämä on vuosia jatkuvaa testausta, jolla voidaan todeta miten tuote säilyy määritellyissä lämpötila ja kosteusolosuhteissa. Tämän mukaan voidaan määrittää hyvät aktiivisuustasot ja viimeiset käyttöpäivät tuote-erille.¹⁰

Nopeutettu testaus tarkoittaa tuotteen säilyttämistä epätavallisissa säilytysolosuhteissa, joissa esim. lämpötila saattaa olla huomattavasti normaalia lämpimämpi. Kosteuden tiedetään vaikuttavan vahvasti kuivattuihin tuotteisiin, joten se pyritään pitämään kuitenkin normaalilla tasolla. Tuotetta testataan tietyin aikavälein ja määritetään sen aktiivisuus. Tuote määritellään stabiiliksi, jos merkittävää muutosta aktiivisuudessa ei ole havaittavissa verrattuna alkuperäiseen aktiivisuuteen. Tällä tavalla saadaan kattavaa tietoa, miten lämpötila vaikuttaa tuotteen rakenteeseen. Tällä testaustavalla ei kuitenkaan saada luotettavaa tietoa kokonaisaktiivisuudesta tai säilyvyysajasta ja tämä testausmenetelmä on yleensä vain tukemassa toisten testien tuloksia.¹⁰

Rakenne

Kylmäkuivatun tuotteen rakenne muodostuu kaikkien kylmäkuivausprosessin osa-alueiden seurauksena. Lopputuotteena muodostuvan rakenteen ulkomuoto alkaa muodostua jäätymisprosessin seurauksena. Optimaalinen jäätyminen muodostaa koko tuotteesta yhtenäisen kiderakenteen, jossa koko tuote on jäässä. Usein tuotteen rakenne voi kuitenkin muodostua epätasaisesti heterogeenisen jäänmuodostumisen takia muodostaen päälle niin sanotun kuoren tai lasittuman (joka estää haihtumista).¹⁰ Tällöin tuotteen ja pullon väliin saattaa muodostua kanavia, kun tuote yrittää kuivua pullon sivuja pitkin, tämä johtaa

lopulta tuotteen rakenteen hajoamiseen. (M. Tasanne, PerkinElmer Wallac Oy, henk.koht. tiedonanto). Kuivausvaihe voi olla vaikea toteuttaa olosuhteissa, joiden avulla tuote saadaan säilyttämään rakenteensa¹⁷. Kakun hajoaminen voi johtua useista yksittäisistä parametreista tai niiden yhdistelmästä. Esimerkiksi neste ei ole ollut jäässä pääkuivauksen aikana, kuivaus ei ole onnistunut tai haihtuminen on tapahtunut sulamisen kautta.¹⁰

Kosteus

Kylmäkuivauksen merkittävin ominaisuus on nesteen poistaminen tuotteesta sillä tasolla, että biologinen kasvu ja kemialliset reaktiot estyvät. Jokaisella tuotteella on oma jäännöskosteustasonsa, jolla tuote säilyttää edelleen aktiivisuutensa. Tuotekohtainen riippuvuus syntyy siitä, että yleistetysti on kahden tyyppistä vettä, joka voi esiintyä kylmäkuivatussa tuotteessa: vapaa vesi ja kemiallisesti sitoutunut vesi. Vapaa vesi on vettä, joka liitetään jään muodostumiseen. Se voi olla vapaasti kiteytynyttä vettä tai vettä, joka muodostaa kiinteitä komponentteja toisten ainesosien kanssa. Vapaa vesi pitää pystyä poistamaan haihduttamalla, jotta haluttu rakenne ja stabiilisuus saavutetaan. Yleisesti vapaan jäännösveden määrä on noin 1 – 8 % lopputuotteessa. Sitoutunut vesi on vettä, joka ei osallistu jäätymisvaiheessa rakenteen muodostamiseen eikä sido itseensä muita rakennekomponentteja jäätyessään. Sitoutunut vesi on vettä, joka on välttämätöntä aktiivisen rakenteen ylläpitämiselle. Se voi olla vesimolekyylejä, jotka ylläpitävät proteiinin laskostunutta rakennetta ja sitä kautta pitävät proteiinin toimivana ja aktiivisena. Tämän takia on tärkeää erottaa, mikä vesi tuotteesta halutaan pois ja mikä ylläpitää tuotteen toimivuutta kuivaamisen jälkeenkin.¹⁰ Näiden tuotteen sisältämän veden olomuotojen erottelu on tärkeää puhuttaessa jäännöskosteuden määrästä, koska erilaisilla menetelmillä tutkittu jäännöskosteuden määrä vaihtelee juuri tämän ilmiön seurauksena¹⁹.

Tuotteen ominaisuuksien vaikutus kylmäkuivuriin

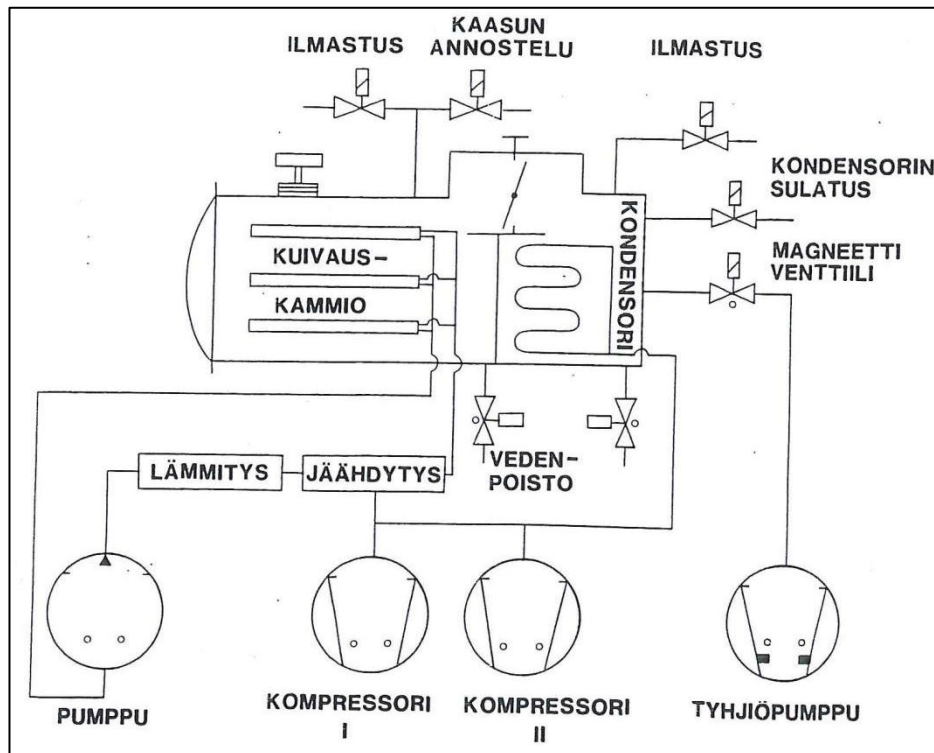
Kylmäkuivurit rakennetaan yleensä yksilöllisesti tuotteiden vaatimusten mukaan. Kylmäkuivurin kustannuksiin vaikuttaa suuresti se, minkä kokoinen ja mitä ominaisuuksia kylmäkuivurilta vaaditaan. Rakentaminen ja käyttäminen voivat vaatia paljon rahaa. Tuote, jolla on alhainen eutektinen piste tai sen jäädytystilavuudet ovat suuria, vaatii paljon kylmäkoneistolta. Alhainen eutektinen piste vaikuttaa myös tarvittaviin vakuuololosuhteisiin, millä on vaikutusta koko laitteen toimintaan. Kuivausvaiheessa jääkondensorin lämpötila pitää pysyä alhaisena kosteuden sitomiseksi eikä vakuumlaitteistosta saa siirtyä hiilivetyhöyryjä kammion puolelle.¹⁰

Tuotteiden liukoisuutta kasvatetaan usein lisäämällä joukkoon erilaisia kosentratioita jotain alkoholia esimerkiksi etanolia, tertiääristä bytyyli alkoholia tai asetoniitriliä. Nämä aiheuttavat kuitenkin tuotteeseen jäätymispisteen aleneman. Esimerkiksi tietyn pitoisuuden jälkeen etanolin kanssa tarvitaan jopa alle -120 °C, jotta tuote on kokonaan jäätynyt. Tällaiset lämpötilat vaativat huomattavasti jäädytyskapasiteettia ja energiaa. Prosessin pitää pystyä takaamaan tuotteille oikeat olosuhteet kohtuullisilla tuotantokustannuksilla.¹⁰

7 KYLMÄKUIVURI

Jokainen kylmäkuivauslaitteisto koostuu samoista peruskomponenteista koosta huolimatta. Kylmäkuivurin komponentit ovat lähellä alkuperäistä kokoonpanoa yhä tänäkin päivänä.¹⁰

Kylmäkuivauslaitteen tärkeimmät komponentit ovat kuivauskammio, jääkondensori, vakuumpumppu, kompressorit sekä hallinta- ja mittauslaitteisto¹³. Kuvassa 5 on esitetty pelkistetty kylmäkuivurin kaaviokuva. Kuvasta voi hahmottaa hyvin kuivurin komponentit ja niiden vaikutuksen toisiinsa.



Kuva 5. Kylmäkuivurin kaaviokuva.¹⁴

Kuva 5 esittää kylmäkuivuria, jonka jääkondensori on sijoitettuna kammion taakse ja kammion ja kondensorin välinen aukko on kammion takaseinässä ylhäällä. Kaikki kylmäkuivurit eivät kuitenkaan ole rakennettu näin, vaan kompressorin paikka voi olla myös kammion alapuolella.

7.1 Kuivauskammio

Kammio on ilmatiivis tila, jonka sisällä on hyllyjä tuotteen sijoittamista varten. Kammio on tyypillisesti valmistettu hapon kestävästä ruostumattomasta teräksestä, jotta se on pestävissä tai steriloitavissa höyrysterilisaatiolla. Vaikka kammio kestää monia erilaisia paineita, on siinä aukkoja seinissä, joista esimerkiksi voidaan ilmastaa kammiota tai ottaa tuote ulos. Kammion tärkein aukko on ovi, josta kylmäkuivattavan tuotteen lastaaminen ja purkaminen tapahtuu. Ovi voi olla ruostumattomasta teräksestä, mutta usein pienemmissä malleissa se on paksua paineen kestävästä lasia, jossa on silikonitiivisteet painevuotojen estämiseksi. Ovet voivat olla kaksiosaisia ns. pitsaluukkuja, kun on kyse jatkuvatoimisesta kylmäkuivurista. Tällaisen oven avulla toisella puolella paine pysyy kylmäkuivausohjelman mukaisena samaan aikaan kun toisesta osasta ovea lastataan tai puretaan tuotetta. Ovet voivat olla manuaalisesti tai myös hydraulisesti suljettavia.¹³

Hyllyjen määrä kammiossa riippuu kylmäkuivurin koosta. Jos kuivuri on pieni tutkimuskäytön laite, saattaa se sisältää vain yhden hyllyn, kun taas vastaavasti suuressa tuotannon käytössä olevassa laitteessa hyllyjä voi kammion sisällä olla monta kymmentä. Hyllyjen tärkein tehtävä on säilyttää tuote ja toimia lämmönsiirtäjänä. Hyllyjen on tarkoitus poistaa lämpöä jäädytyksen aikana ja tuoda lämpöä pääkuivauksen ja jälkikuivauksen aikana. Hyllyn pitää olla muodoltaan mahdollisimman tasainen ja ohut tilan optimoinnin ja tuotteen vastaisen pinta-alan maksimoimiseksi. Hylly on sisältä ontto ja siellä kulkee putki, jota pitkin silikoniöljy kulkee hyllyn sisällä ja kuljettaa lämpöä tasaisesti jokaiseen hyllyn kohtaan. Hyllyn toiminnan tärkeimpiä ominaisuuksia on tasainen lämmönsiirto tuotteen tasaisen jäätymisen ja kuivumisen takaamiseksi.¹³

7.2 Kondensorin kammio

Kondensorin tai jääkondensorin tärkein tehtävä on sitoa itseensä tuotteesta sublimoitunut neste. Kondensorin sisällä on ”käämejä”, joissa on mahdollisim-

man suuri pinta-ala kondensorin tilavuuteen nähden. Jääkondensorin tärkein ominaisuus on se, kuinka paljon höyryä kondensori pystyy sitomaan itseensä aikayksikköä kohden. Nestehöyry saadaan kiinnittymään kondensoriin, kun höyryn ja kondensorin lämpötilan ero on tarpeeksi suuri. Tämä lämpötilagradientti on kriittinen, jotta höyry kiinnittyy hallitusti kondensoriin eikä kammion seiniin tai hyllyihin, mistä se voi irrota kylmäkuivauksen myöhemmissä vaiheissa ja aiheuttaa ongelmia prosessiin. Kondensorin teho laskee huomattavasti, kun jääkerroksen paksuus kondensorissa ylittää ns. kriittisen paksuuden, joten kondensorin sulatus on tapahduttava tarkoin määritellyin aikavälein. Tehon lasku vaikuttaa oleellisesti tuotteen kuivumiseen ja prosessin onnistumiseen.¹³

7.3 Vakuumpumppu

Sublimaation aikaansaamiseksi kammioon pitää saada alipaine. Vain alipaineessa ja tarpeeksi alhaisessa lämpötilassa tuotteesta voidaan saada neste sublimoitumaan ilman, että tuote sulaa ennen höyrystymistä. Vakuumpumppuja voi olla suuressa laitteessa useampia, mutta vastaavasti pieneen laitteeseen riittää yksi pumppu. Kylmäkuivauksen aikana on tärkeää säilyttää kammiossa alipaine ja kondensorin pitää olla riittävän kylmä, jotta nestehöyryt eivät kulkeudu vakuumpumpun sisälle. Tärkein syy nesteen höyrystymiselle tuotteesta on höyrynpaineen ero tuotteen ja kammion ilmatilan välillä.¹³

7.4 Kompressorit

Tuotteet jäädytetään joskus esijäähdytyksessä esimerkiksi nestetypen avulla. Tämä tarkoittaa, että tuote tarvitsee kiderakenteensa muodostamiseen hyvin nopeaa jäätymistä. Yleensä tuotteen jäädyttämisen tekevät kuitenkin hyllyt ja tarkemmin ajatellen hyllyjen sisällä kiertävä silikoniöljy. Tämä öljy kiertää suljetussa piirissä alhaisella paineella. Öljyn taas jäähdyttää kompressorit tai useat kompressorit. Näiden toiminta perustuu kompressorissa kiertävään kylmäaine-

seen. Kompressoreja on kylmäkuivurissa yleensä useampi kuin yksi, koska kompressorilla on monta tehtävää. Jos laitteessa on kaksi kompressoria (ks. kuva 5.), ensimmäinen jäädyttää kylmäaineen avulla silikoniöljyä ja hyllyjä. Toinen kondensori osallistuu tähän samaan toimintaan, mutta sen pääasiallisena tehtävänä on jääkondensorin jäädyttäminen.¹³

7.5 Anturit

Kylmäkuivureissa on useita eri lämpötila-antureita. Lämpötilaa mitataan hyllyistä, jääkondensorista ja tuotteesta. Yleisiä lämpötila-antureita ovat PT100 -anturit. Painetta mitataan vakuumin seuraamiseksi. Vakuumianturit ovat yleensä PIRANI -mittareita ja kapasitanssi manometrejä.¹³

Pilot – mittakaavan laitteissa on usein myös anturi, jolla voidaan mitata kylmäkuivattavan tuotteen resistanssia. Anturilla on mahdollista tutkia kylmäkuivattavan tuotteen käyttäytymistä prosessin aikana.¹⁴ Resistanssi kasvaa tuotteen jäätymisen seurauksena, joten anturista nähdään sekä tuotteen jäätymisen että mahdollinen sulaminen prosessin aikana. (M. Tasanne, henk.koht. tiedonanto).

7.6 Käyttöjärjestelmä

Kylmäkuivuria ohjataan nykyään usein valmiilla käyttöjärjestelmillä, jotka ovat asennettu PC:lle. Vanhempia laitteita ohjataan usein täysin manuaalisesti. Kontrolloitavia parametreja ovat lämpötilat ja paine sekä prosessiaika. Usein laitteen käyttöjärjestelmä on tallentava, johon jokainen ajo tallentuu automaattisesti ja kaikki laitteeseen tehdyt muutokset kirjautuvat prosessin tietoihin.¹³

7.7 Tulpitus

Edellä mainittujen pääkomponenttien lisäksi kylmäkuivureissa on usein sähköinen tai hydraulinen tulpitusjärjestelmä, jonka avulla kammion hyllyt liikkuvat lähemmäs ja kauemmas toisistaan. Tämä mahdollistaa paineen hyllyjen ja lait-

teessa olevien pullojen välille, jolloin kylmäkuivaustulpat saadaan suljettua ilman kammion oven avaamista. Tämä tarkoittaa tuotteen parempaa steriiliyttä, kun kammio voidaan ensin täyttää typellä ja tämän jälkeen painaa tulpat kiinni. Typpi jää pulloihin tuotteen suojakaasuksi. Hyllyt liikkuvat joko alhaalta ylöspäin kohdistuvalla liikkeellä tai toisinpäin.¹³

7.8 Puhdistus

Tuotannossa kylmäkuivureilta vaaditaan usein korkeaa puhtaustasoa. Jotta voidaan olla varmoja, että tuote ei ole päässyt kontaminoimaan kylmäkuivuria, on kuivuri pystyttävä steriloimaan. Tämä tarkoittaa, että kammion pitää kestää myös korkeita lämpötiloja ja ylipainetta. Kylmäkuivurilta vaaditaan samat olosuhteet kuin autoklaaviltakin. Sterilointi on hidas prosessi ja aiheuttaa haasteita laitteen käytössä, koska toimiakseen kunnolla kylmäkuivurina, kammion pitää olla täysin kuiva ja jäähtynyt takaisin normaaleihin lämpötiloihin. Jos liian lämmintä laitetta lähdetään käyttämään, oikeita alipaineita ei pystytä saavuttamaan.¹³

7.9 Kriittiset parametrit

Mietittäessä prosessin kriittisiä parametreja täytyy ajatella asiaa tuotteen kannalta. Tuotteen koostumus määrittää prosessin ja olosuhteet, jotka ovat välttämättömät onnistuneesti prosessoidulle materiaalille. Tarvittavat olosuhteet taas määrittävät kylmäkuivurin rakenteen ja laitteelta vaadittavat ominaisuudet.¹¹

Kriittiset parametrit kylmäkuivauksessa ovat hyllylämpötila, kammion paine ja aika. Nämä parametrit muodostavat olosuhteet, joissa tarpeelliset mekanismit jokaisen prosessivaiheen suorittamiseen ovat mahdollisia ja prosessi pääsee etenemään. Nämä kolme parametria eivät riipu toisistaan, joten ne ovat mitattavissa ja säädettävissä laitteiston kautta. Kylmäkuivurilla pystytään mahdollistamaan oikeat ympäristöolosuhteet prosessin onnistumiselle. Tuotteen komponenttien ymmärtäminen ja niiden yhteisvaikutus ovat tärkeitä identifioitaessa

oikeita olosuhteita materiaalin onnistuneeseen prosessointiin. Jotta tuotteen prosessointi onnistuu halutulla tavalla, on kylmäkuivurin rakenteen, olosuhteiden ja prosessisykliä oltava optimoituja. Tuote, prosessi ja välineet hyödyntävät yksinkertaisuudessaan periaatteita, jotka pohjautuvat fysikaalisiin tieteisiin ja insinööritaitoihin.¹¹

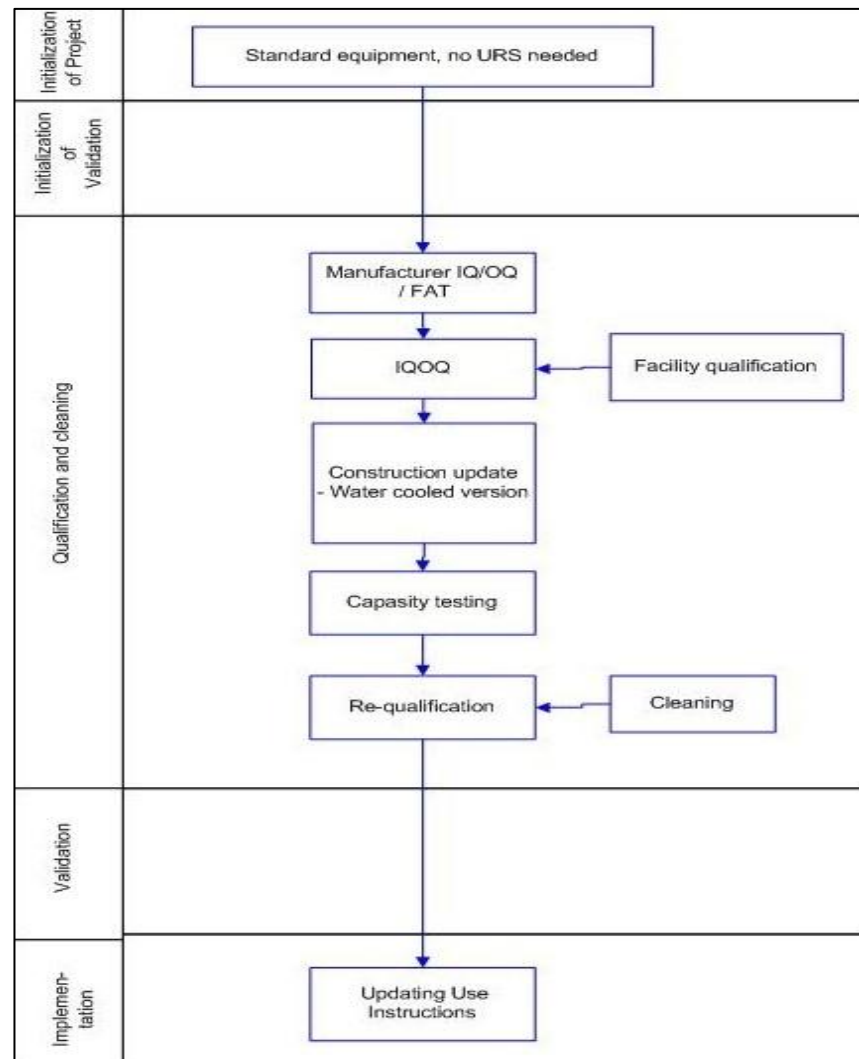
8 TYÖN TARKOITUS

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli tehdä kylmäkuivurin KKU6 uudelleen-kvalifiointi rakennemuutoksen jälkeen. Rakennemuutoksessa vaihdettiin uusi tehokkaampi kompressorin toisen laitteessa olevan kompressorin tilalle ja samalla laitteen jäähdytysjärjestelmä vaihdettiin ilmajäähdytteisestä vesijäähdytteiseksi. Laite on saatavilla valmistajalta myös suoraan vesijäähdytteisenä, joten tämä vaihdos ei ole tuonut huomattavia muutoksia laitteen rakenteeseen. Tehon lisäys kompressorissa aiheuttaa kuitenkin muutoksen laitteen toimintakapasiteetissa, joka oli syynä laitteen uudelleenkvalifioinnin tarpeen syntymiseen.

Ennen kuin itse kvalifiointia voitiin aloittaa, oli tutustuttava yrityksen laadunhallintajärjestelmään, joka ohjeistaa mm. raportoinnin käytännöt ja suoritettavat vaiheet uudelleenkvalifioinnin aikana. Lisäksi oli tutustuttava laitteen toimintaperiaatteisiin ja itse laitteeseen. Jotta ymmärsi laitteessa tapahtuneen tehon muutoksen, piti ymmärtää mitkä komponentit vaikuttavat laitteen toimintaan ja onnistuneen prosessin aikaansaamiseen.

Kvalifioinnin toteutusta suunnitellessa taustatietoina olivat valmistajan laitteelle tekemät testaukset, ensimmäinen laitteelle tehty kvalifiointi ja siihen liittyvät dokumentit sekä laitemuutoksesta syntyneet dokumentit. Lisäksi laitteen toimintaa kuvattaessa piti olla tietoa myös tilan kvalifioinnista ja sitä kautta laitteelle tulevista vaatimuksista.

Uudelleenkvalifiointi on osa hyvin hallittua kokonaisuutta, jossa vaihe vaiheelta edetään kohti toimintakykyistä, kvalifioitua laitetta. Ohessa vuokaavio laitteen käyttöönoton vaatimasta kvalifiointikokonaisuudesta (kuva 6).



Kuva 6. Vuokaavio laitteen käyttöönotosta.

Ensimmäinen vaihe uudelleenkvalifiointia suorittaessa oli kirjoittaa kvalifiointisuunnitelma. Suunnitelma sisälsi laitteen perustiedot, sekä kvalifioinnin hyväksymiskriteerit. Suunnitelma hyväksyttiin laatujärjestelmän mukaisesti asiaan kuuluvien henkilöiden toimesta. Kvalifiointisuunnitelman hyväksymisen jälkeen suoritettiin suunnitelmassa olevat asiat eli käytännön osuus. Tämä sisälsi laitteelle tehtävän IQOQ –osuuden toiminnot. Saadut tulokset koottiin kvalifiointiraporttiin ja kaikki tarvittava lisäselvitysmateriaali liitettiin raportin liitteiksi. Tämä raportti hyväksyttiin samalla tavalla kuin kvalifiointisuunnitelma, jonka jälkeen raportit arkistoitii kvalifiointiarkistoon.

Jos suunnitelman tai raportin hyväksynnän aikana tulee ilmi jotain, mitä ei ole osattu ottaa huomioon tai jotain, jolle ei ole olemassa esimerkiksi yksiselitteistä hyväksymiskriteeriä, pitää tehdä lisäselvityksiä ennen kuin kvalifointiraportti on hyväksyttävässä muodossa. Tällaisten asioiden takia laatujärjestelmän vaatima dokumentaatio voi viedä huomattavan ajan kvalifoinnin läpiviennistä. Tämä on kuitenkin välttämätöntä, jotta voidaan todentaa toiminnan laadullisuus ja kvalifoinnin vaatimustenmukaisuus.

9 KYLMÄKUIVURIN UUELLEENKVALIFIOINTI

Työ aloitettiin kvalifointisuunnitelman kirjoittamisella, jonka aikana tuli nopeasti ilmi, että ennen uudelleenkvalifiointia oli tehtävä erillisen testi –nimikkeen alla suurin osa laitteelle suunnitelluista kvalifointiajoista. Tämä johtui siitä, että näille ajoille ei ollut määritettävissä riittävän yksiselitteisiä hyväksymiskriteerejä. Kvalifioinnissa tärkein apuväline määriteltäessä onko laite onnistuneesti kvalifioitu, ovat tarkat ja yksiselitteiset hyväksymiskriteerit jokaiselle parametrille¹⁵.

9.1 Kylmäkuivurin kapasiteetin määrittäminen

Kvalifointisuunnitelma jätettiin odottamaan hyväksymiskriteerejä ja aloitettiin kylmäkuivurin kapasiteetin määrittäminen -testi. Tällä testillä pyrittiin määrittämään kylmäkuivurin toimintakapasiteetti rakennemuutoksen jälkeen, jotta kapasiteetti olisi tiedossa uudelleenkvalifiointia suoritettaessa.

Testissä taustatietoina olivat edellinen kvalifointi ja valmistajan suorittama IQ/OQ -osuuden dokumentaatio, joka oli hyväksytty aikaisemman kvalifioinnin aikana. Edellisen kvalifioinnin aikana huomattiin, että laitteen kapasiteetti ei ollut riittävä, joten päädyttiin tekemään laitteelle rakennemuutos. Tämän aikana ilmajäähdytteinen kompressorin vaihdettiin vesijäähdytteiseksi jäähdytystehon lisäämiseksi. Kylmäkuivurin muutos ja siihen liittyvät ajot oli dokumentoitu erikseen. Uuden testin tarkoitus oli selvittää kylmäkuivurin kapasiteetti kvalifiointia varten.

Kylmäkuivurin rakennemuutoksen lisäksi puhallinmoottoria ohjaava rele ohitettiin johdolla. Muutokset toteutettiin, koska kondensorin jäähdytyspiiriä lauhdutettava kompressorin jäi käymään ajon sammuttua ylipaineen vuoksi. Laitteessa oleva puhallin sen sijaan sammui, kun laiteohjelma sammutettiin. Muutoksen myötä puhallin on käynnissä niin kauan kuin kompressorin jäähdyttää. Muutoksella lisättiin oleellisesti kompressorin käyttöikä.

Laitteen kapasiteetin määrittämisessä tehdyt ajot suoritettiin kahdella eri pullokoolla, 3 ml pullolla ja 10 ml pullolla.

Kylmäkuivurin kapasiteettia haluttiin tutkia käyttämällä jäädytysvaiheessa jäädytysrampia, jonka ideana oli, että jäädytys tapahtuu aina kontrolloidusti samalla tavalla eräkoosta huolimatta. Rampitus tarkoitti lämpötilan hallittua muutosta tarkasti määritellyllä nopeudella, joka aiheutti ajon kuvaajaan tasaisen muutoksen. (ks. esim. liite 5) Jäädytyksessä tutkittava parametri oli hyllyjen jäätymisnopeus. Toinen kylmäkuivurin käyttömahdollisuus olisi jäädyttää manuaalisesti täydellä teholla, mutta tämä aiheuttaa vaihtelua tuotteiden jäätymiseen eräkoon ja pullotustilavuuden vaihtelun seurauksena. Kylmäkuivurin hyllyn lämpötilalle oli otettu kriteeriksi $\pm 4,5$ °C hyväksymisraja asetettuun arvoon verrattuna. Tämä raja perustuu tuotantoprosessin asettamiin vaatimuksiin. Tuotekohtaiset hyväksymiskriteerit tullaan määrittämään vasta tuotekohtaisissa karakterisoinneissa.

Testiajoja tehtiin yhteensä kahdeksan, jotta saatiin riittävästi tietoa laitteen kapasiteetista. Ensimmäisessä ajossa testattiin tarkasti laitteeseen mahtuvien 3 ml pullojen maksimimäärä. Pulloihin annosteltiin vettä ja kylmäkuivauspullot tulvitettiin niihin kuuluvilla kylmäkuivaustulpilla. Veden annostelutilavuudeksi valittiin 1,1 ml, joka oli puolet aikaisemmassa laitteella tehdyssä testissä käytetystä pullotustilavuudesta. Tässä testissä ei päästy hyväksyttävään jäädytysrampilla pysymiseen eli hyllyn lämpötila ei pysynyt ohjelman asettamien arvojen mukana.

Ajettiin manuaalinen jäädytys -50 °C, jolla todettiin laitteen pystyvän tällaisiin kylmäolosuhteisiin kohtuullisessa ajassa. Ajon kuvaaja liitteenä 1. Jäädytyksen jälkeen lämmitettiin hyllyt +10 °C, jotta vesi pääsi sulamaan. Seuraavaksi ajettiin samoilla pulloilla rampitettu kylmäkuivausohjelma poistamatta pulloja kylmäkuivurista ja avaamatta kammion ovea ajojen välillä. Tämä ohjelma oli kapasiteetin kannalta paljon tehoa vaativa (0,45 °C / min). Näiden ajojen aikana seurattiin myös laitteen elektroniikkakomponenttien lämpötilaa niiden ympäriltä manuaalisesti yleismittarilla, jotta varmistuttiin että elektroniikkakomponenttien lämpötila ei nouse liikaa rasituksen aikana. Rampitetun ajon kuvaaja liitteenä 2.

Kuvassa 7 on 3 ml kylmäkuivauspullost aseteltuina kylmäkuivurin hyllyille ja jokaiselle hyllylle yhteen pulloon on asetettu tuotteen lämpötilaa mittaava anturi. Antureiden johdot näkyvät etualalla.



Kuva 7. Pullot aseteltuina kuivurin hyllyille.

Toisella ajokerralla testattiin laitteeseen mahtuvien 10 ml pullojen maksimimäärä. Pulloihin annosteltiin vettä ja pullot tulpitettiin niihin kuuluvilla kylmäkuivaustulpilla. Veden annostelutilavuudeksi valittiin 2,0 ml, jotta yhteistilavuus kylmäkuivurin sisällä tuottaisi lähes samanlaisen vastuksen kuin aikaisemmat ajot 3 ml pulloilla.

10 ml pulloilla ajettiin ensin jäädytys samalla rampilla kuin 3 ml pulloilla, jonka jälkeen veden annettiin sulaa +4 °C yön yli laitteen sisällä. Ovia ei avattu ajojen välillä. Seuraavana päivänä ajettiin uusi jäädytys jyrkemmällä kylmäkuivaus-

rampilla (0,73 °C / min). Laitteen edellytetään toimivan myös tällaisella rampilla. Ajon kuvaaja liitteenä 3.

Saatujen tulosten perusteella valittiin seuraavaan ajoon 3 ml pullot, mutta huomattavasti pienempi määrä pulloja. Pullotustilavuus nostettiin 1,1 millilitrasta 1,5 millilitraan. Päätettiin kokeilla, miten tuotteen esijäähdytys vaikuttaa hyllyn lämpökuormaan ja sitä kautta jäädytysrampilla pysymiseen. Ajettiin yhteensä neljä lisäjäädystä niin, että molemmat käytetyt jäädytysrampit ajettiin esijäähdytyksellä ja ilman. Ajojen kuvaajat liitteinä 4 ja 5.

Näiden ajojen perusteella määritettiin laitteen uusi kapasiteetti.

Ajoja 10 ml ja 3 ml pulloilla on vaikea rinnastaa, koska pullon koon muutoksen seurauksena muuttuu sekä veden yhteistilavuus, että haihtumispinta-ala pullossa. Asian syitä ja seurauksia kylmäkuivurin toimintaan ei lähdetty tutkimaan enempää, koska jokainen tuote tullaan karakterisoimaan erikseen ennen validointi-/ tuotantoajoja.

Kylmäkuivurin kapasiteetin testauksesta kirjoitettiin erillinen raportti, johon liitettiin ajojen aikainen data. Tämä hyväksyttiin laadun ja tuotannon edustajien kanssa yhteisessä kokouksessa. Tämä raportti liitettiin uudelleen kvalifioinnin liitteeksi.

9.2 Uudelleenqualifiointi

Kun laitteen kylmäteho oli määritetty, palattiin takaisin uudelleen kvalifioinnin suunnitelman kirjoittamiseen. Suunnitelman sisältämän IQOQ -osuuden hyväksymiskriteerit oli saatu määritettyä, jolloin itse kvalifioinnissa voitiin viitata testiraporttiin tarvittavissa kohdissa.

Kvalifioinnin tarkoituksena oli osoittaa, että kylmäkuivuri toimii sille asetettujen spesifikaatioiden mukaisesti täyttäen laatuvaatimukset tarkoituksenmukaisessa käytössään. Kvalifiointisuunnitelmassa kuvattiin menetelmät ja dokumentointi, jota käytettiin arvioitaessa onko laitteen asennus ja toimita edelleen spesifikaatioiden mukaista. Laitteen asennusta ja toimintaa arvioitiin laitemanuaalia vas-

ten. URS -dokumentaatiota ei ole tehty, koska kylmäkuivuri on standardilaitte. Kylmäkuivurista ei ole tehty myöskään Validation Master Plania (VMP). Kyseiselle dokumentille ei ole tällä hetkellä tarvetta, koska kylmäkuivurille ei validoida nyt tuotannossa valmistettavia tuotteita. VMP:n ja PQ:n tarve arvioidaan erikseen, kun tuotannosta on tarve siirtää analyyttejä tälle kuivurille. Jokainen analytti karakterisoidaan tarvittaessa laitteelle erikseen.

Kuten testiraportissa kerrottiin, muutos tehtiin, jotta hyllyjä jäähdyttävään kompressoriin saataisiin lisää jäähdytystehoa. Kompressorin muuttuessa tehokkaammaksi sen aiheuttama lämpökuorma kasvoi, joten oli tarve siirtyä tehokkaampaan lauhduttimeen. Lauhdutintyyppi muutettiin vesikäyttöiseksi, jolloin se on tehokkaampi ja samalla kuormittaa huonetilaa vähemmän, kun lämmin ilma ei enää vapaudu huonetilaan. Rakennemuutos vaikutti vain laitteen kylmätehon kasvuun, joten monia asioita ei tarvinnut kvalifioida uudestaan, vaan voitiin viitata edelliseen kvalifiointiin.

Uudelleen kvalifiointiin kuului riskianalyysi. Riskianalyysissä pyrittiin havaitsemaan ja minimoimaan laitteen käyttöön ja uudelleen kvalifiointiin liittyvät riskit. Kylmäkuivurista tehtiin laatujärjestelmän mukainen pFMEA. Taulukossa 1 on kvalifiointiraporttiin kirjatut riskit kylmäkuivurin käytölle sekä kvalifioinnin jälkeen esiintyvä jäännösriskin suuruus.

Taulukko 1. Riskianalyysi.²⁰

Riski/ Vikatila	Vaikutus	Vakavuus x Esiintymistodennäköisyys x Havaittavuus = RPN	Kvalifioinnissa toteutettavat riskienhallintatoimenpiteet	Jäännösriski: Vakavuus x Esiintymistodennäköisyys x Havaittavuus = RPN
Kaukokylmä-verkko on kiinni laitteen ollessa päällä.	Laitte ylikuumenee kompressorin jäähdytyksen puuttuessa.	3x4x1=12	Kvalifioinnin aikana päivitettiin käyttöohje ja käyttäjät koulutettiin.	3x1x1=3
Hyllylevyt eivät kylmene asetettuun arvoon annetussa ajassa.	Tuote ei jäädy halutulla tavalla.	3x2x2=12	Varmennettiin lämpötilantureiden toiminta, selvitettiin hyllyjen lämpötilajakauma, ajettiin worst-case ajot.	3x1x2=6

Riskianalyysi kuvasi asioita, jotka ovat aiheutuneet rakennemuutoksesta tai olivat tulleet testauksen aikana ilmi.

Kvalifiointisuunnitelma sisälsi myös määrittelyn siitä, miten tekninen toteutus suoritettiin ja ketkä olivat vastuuhenkilöitä tästä kvalifioinnista. Kvalifiointi toteutettiin tuotantotekniikan henkilöstön avustuksella niin, että kokonaistoteutuksesta vastasi erikseen määrätty kvalifiointivastaava. Laitteelle tehdyt IQ/OQ – toimenpiteet ja hyväksymiskriteerit kuvattiin erillisiin liitteisiin. IQ voitiin suorittaa, kun kvalifiointisuunnitelma oli hyväksytetty. Validointiasiantuntija ja tuotantotekniikan esimies hyväksyivät testit ja tarkastukset, joiden jälkeen voitiin suorittaa OQ – toimenpiteet.

Mahdolliset poikkeavat tulokset määriteltiin suunnitelmassa käsiteltäväksi Hyväksymisrajojen ulkopuolella olevien (OOS) tulosten käsittelyohjeen ja Poikkeamien hallintaohjeen mukaan.

9.2.1 IQ, asennuksen kvalifiointi

Laitteen asennuksen kvalifiointi sisälsi laitteeseen liittyvän dokumentoinnin tarkastuksen. Uudelleen kvalifioinnin IQ sisälsi ne dokumentit, jotka olivat syntyneet rakennemuutoksen aikana tai sen jälkeen. Jokainen dokumentti tarkastettiin ja liitettiin tarvittaessa kvalifiointiraportin liitteeksi. Tällaisia dokumentteja olivat esimerkiksi laitteen uusien osien asennusraportti, laitteen päivitetyt konstruktiokuvat ja laitteen toiminnan testaus asennuksen jälkeen. Myös toimintaympäristön dokumentit eli tilakvalifioinnin raportti tarkastettiin, jotta voitiin todeta sen olevan voimassa laitteen rakennemuutoksen jälkeenkin.

Laitteeseen liittyvien ennakkohuolto-ohjeiden sisältö piti tarkastaa ja päivittää tarvittaessa. Koska laite kuuluu tilojen mikrobiologisten mittausten piiriin, tarkastettiin uusin dokumentaatio mittauksista ja samalla tarkastettiin myös, pitikö muutoksen johdosta mikrobiologisten mittausten ohjetta päivittää. Tarkastettiin onko laitteen puhdistus- ja voiteluaineisiin tullut muutoksia rakennemuutoksen jälkeen.

Tarkastettiin myös muuttuneet komponentit ja niiden varaosat. Uusista osista tarkastettiin myös materiaalispesifikaatiot, jotta voitiin olla varmoja osien sopivuudesta käyttötarkoitukseensa. Laitteeseen tehtyjen uusien liitäntöjen asennusraportit tarkastettiin. Tarkastettiin olivatko laitteen turvallisuusnäkökohdat muuttuneet rakennemuutoksen myötä.

Uusien laitteiden kvalifioinnissa tarkastetaan lisäksi laitteeseen kuuluva ohjelmisto ja laitepäiväkirjan olemassaolo. Näitä ei uudelleen kvalifioinnissa kuitenkaan tarvinnut tehdä, koska rakennemuutos ei ollut vaikuttanut näihin asioihin.

9.2.2 OQ, toiminnan kvalifointi

Laitteen toiminnan kvalifointi sisälsi pääasiassa käytännön toimia, joilla osoitettiin laitteen toiminnan olevan laatuvaatimusten mukaista. OQ:n aikana laite normaalisti kalibroidaan. Kylmäkuivurilla on useita eri antureita, mutta niitä ei oltu rakennemuutoksen aikana muutettu, joten tarkastettavaksi jäi viimeisimmän kalibroinnin voimassaolo. Kylmäkuivurissa on anturit mm. hyllylämpötilalle, jääkondensorin lämpötilalle ja paineelle. Tuotelämpötilaa mittaavia antureita laitteella on useita.

Laitteelle tehtiin myös toimivuustesti. Rakennemuutoksesta johtunut jäädytyksen muutos testattiin ja määriteltiin pääasiassa kapasiteetin määrittämis-testin aikana. Kvalifioinnin aikana suoritettiin mittaus hyllysten lämpötilanjakaumasta – 50 °C, + 0 °C ja + 40 °C lämpötiloissa.

Rakennemuutoksesta johtunut laitteen jäähdytysjärjestelmän liittäminen kaukokylmäverkkoon testattiin tilan maksimikapasiteetilla, jolloin molemmat tilassa olevat kylmäkuivurit olivat päällä.

Laitteen hälytysjärjestelmää ei ollut tarve testata, koska se oli testattu edellisessä kvalifioinnissa ja laitteen hälytyssignaalien mittausanturit eivät olleet muuttuneet rakennemuutoksen aikana.

Laitteelle tehtiin HSE – tarkastus ja testattiin myös hätä-seis kytkimen toiminta. HSE – raportti liitettiin kvalifioinnin liitteeksi.

Käyttöliittymää ja ohjelmistoa ei tarvinnut testata uudestaan, koska rakenne-muutos ei vaikuttanut niihin. Laitteesta työstettiin konekortti, joka sisälsi laitteen käytön kannalta kriittiset toimintaparametrit yhteen koottuna.

Lopuksi vielä tarkastettiin, että laite on kirjattu yrityksen laitelistaan ja että siinä on kvalifiointitarra ja huoltotarra, jotta voitiin osoittaa laitteen olevan toimintakunnossa.

Kun OQ osuus oli saatu suoritettua, kirjoitettiin kvalifiointiraportti, jossa vastattiin jokaiseen suunnitelmassa olevaan hyväksymiskriteeriin. Raportin tarkoituksena oli todentaa laitteen toimintakyky tarkoituksessaan. Raportin hyväksymisen jälkeen laite oli kvalifioitu ja käyttövalmiina.

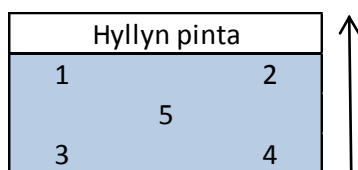
10 KVALIFIOINTIAJOT

Suurin osa käytännön ajoista suoritettiin Testi -nimikkeen alla. Muutamat määritykset suoritettiin kuitenkin vasta kvalifioinnin aikana.

10.1 Hyllyn lämpötilan tasaisuuden määrittäminen

Hyllyjen tasaisuus määritettiin sijoittamalla anturijärjestelmä laitteen kammion sisään niin, että anturit laitettiin kammioon sivussa sijaitsevasta ilmastusaukosta. Tällöin ajon aikana voitiin pitää kammion ovi kiinni lämpöhäviön estämiseksi ja mahdollisimman tasaisen lämpötilan saavuttamiseksi. Jokainen anturi kiinnitettiin alumiinilevyyn kiinni, jotta anturi saatiin pysymään hyllyllä paikallaan ja jotta sen keräämä lämpö tulisi tasaisen kokoiselta alueelta. Anturit aseteltiin mahdollisimman tasaisesti kylmäkuivurin hyllyille niin, että jokaisella hyllyllä oli yhteensä viisi anturia.

Anturit sijaitsivat hyllyn jokaisessa kulmassa sekä hyllyn keskellä. Anturit 1 ja 2 olivat kammion ovelta katsottuna takaseinällä ja anturit 3 ja 4 vastaavasti etureunassa. Kuvassa 8 on esitetty antureiden paikkoja hyllyillä mittauksen aikana.



Kuva 8. Antureiden paikat hyllyillä.

Hyllyjen lämpötilaa mittaavien antureiden lisäksi kammioon laitettiin kaksi tuoteanturia mittaamaan ylimmällä ja alimmalla hyllyllä olevan ilmatilan lämpötilaa.

Kuvassa 9 näkyy anturit aseteltuina hyllyille. Kuvasta huomaa antureiden johtojen tulosuunnan ja asettumisen hyllyille.



Kuva 9. Anturit aseteltuina hyllyille.

Ennen antureiden laittoa hyllyille kalibroitiin anturit $+0\text{ }^{\circ}\text{C}$ lämpötilassa jäähäuteen avulla, jotta voitiin minimoida antureiden aiheuttama virhe mittaustuloksille.

Anturit keräsivät tietoa data loggerin kautta, mistä tulokset saatiin reaaliajassa PC:lle. Tulokset sai muutettua suoraan Excel -muotoon, missä data oli helppo muokata halutunlaisiksi kuvaajiksi.

Ajo aloitettiin jäädyttämällä laitteen hyllyt manuaalisesti $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ lämpötilaan. Kun anturit olivat saavuttaneet tasaisen lämmön, aloitettiin datan keruu. Mittaus tapahtui 15 sekunnin sykleissä. Jotta tieto olisi luotettavaa, mittausaika oli 30 minuuttia. Tässä ajassa syklejä ehti kerääntyä yli sata. Kun tarvittava aika oli ku-

lunut, lopetettiin datan keruu ja muutettiin laitteen asetusarvo +0 °C:een. Hyllyn annettiin saavuttaa haluttu lämpötila, jonka jälkeen toistettiin mittaustoimenpide. Sama mittaustoimenpide suoritettiin myös +40 °C lämpötilassa.

Hyllyn lämpötilan tasaisuuden mittaamisen lisäksi kvalifioinnin aikana tehtiin myös muita pienempiä testauksia.

Huoneessa sijaitsi kaksi kylmäkuivuria, joiden aiheuttama yhteislämpökuorma kyseiselle tilalle haluttiin selvittää. Huoneen lämpötilan hälytysraja on +25 °C. Huonelämpötilat saatiin tarkastettua kiinteistövalvonnan kautta, mistä sai suoraan dataa siitä, miten lämpötila on vaihdellut huoneessa molempien laitteiden ollessa samaan aikaan päällä. Tämä data liitettiin kvalifiointiraportin liitteeksi.

Kylmäkuivurin oli aikaisemmassa käytössä huomattu jättävän joskus pitkien ajojen jälkeen kondensorin jäähdytyspiiriä lauhduttavan kompressorin päälle, vaikka laite sammutetaan. Rakennemuutoksen yhteydessä muutettiin myös puhaltimen toimintaa. Uudelleen kvalifioinnin ajojen aikana seurattiin kompressorin ja lauhduttimen toimintaa, jotta huomattiin käytännössä laitteen toimivan, kuten asennuksen myötä kuului.

11 TULOKSET

11.1 Kapasiteetin määrittäminen

Ensimmäinen kylmäkuivurilla ajettu ajo osoitti, että manuaalinen jäädytys onnistui nopeammassa ajassa kuin rampitus tullaan tekemään, joten laitteen ajo rampituksella on mahdollinen. Rampilla ajettu testi ei kuitenkaan onnistunut, vaan kylmäkuivurin hyllyt jäivät useita asteita rampin jäädytysnopeudesta täydellä kuormalla. Tämän takia tuotteille määritettävää maksimieräkokoja oli pienennettävä.

Isompien pullojen kanssa jouduttiin ongelmiin niiden koon takia. Laite on pilot – mittakaavan laite ja siksi 10 ml pullojen asettelu laitteen sisälle ei ollut nykyisillä hyllyn asetuksilla tuotannollisesti toistettava. Tämän vuoksi laitteeseen asetettiin mekaaniset osat hyllyvälin kasvattamiseksi. Nämä osat olivat valmistajan standardiosia, joten ne eivät vaikuttaneet kvalifioinnin toimintoihin. Tämä mahdollisti 10 ml pullojen käytön laitteella.

Kun alustavat testit pulloilla oli ajettu, tutkittiin tuloksia. Samalla käytettiin hyväksi laitteen rakennemuutoksen jälkeisten testiajojen tuloksia. Näiden perusteella suunniteltiin uudet ajot ja uudet pullojen määrät sekä pullotustilavuudet. Pullotustilavuuden haluttiin vastaavan mahdollisimman hyvin tuotannon tarpeisiin, joten pullotustilavuutta nostettiin mutta pullojen määrää vähennettiin. Pullojen määrä määrittelee laitteella tulevaisuudessa tehtävien tuote-erien maksimikokoon.

Viimeisillä ajoilla voitiin osoittaa, että esijäähdytys kyseisellä nestemäärällä ei vaikuta jäädytysrampin toimintaan. Ramppi onnistuttiin ajamaan hyväksyttävän virherajan sisällä ($\pm 4,5$ °C), joten laitteen maksimikapasiteetti löydettiin.

Vaikka eräkokoja jouduttiin pienentämään alkuperäiseen suunnitelmaan nähden jäädytysrampilla pysymisen mahdollistamiseksi, sopii laite edelleen useisiin eri käyttötarkoituksiin.

Taulukko 2 kuvaa rampitetulla ohjelmalla ajettuja jäädytyksiä. Taulukosta näkee kootusti, miten oikea erä koko on löydetty testauksen kautta ja oikeat toimintaparametrit on saatu määriteltä, jolloin on päästy hyväksyttäviin tuloksiin hyllyn lämpötilaa seurattaessa.

Taulukko 2. Ajojen tulokset.

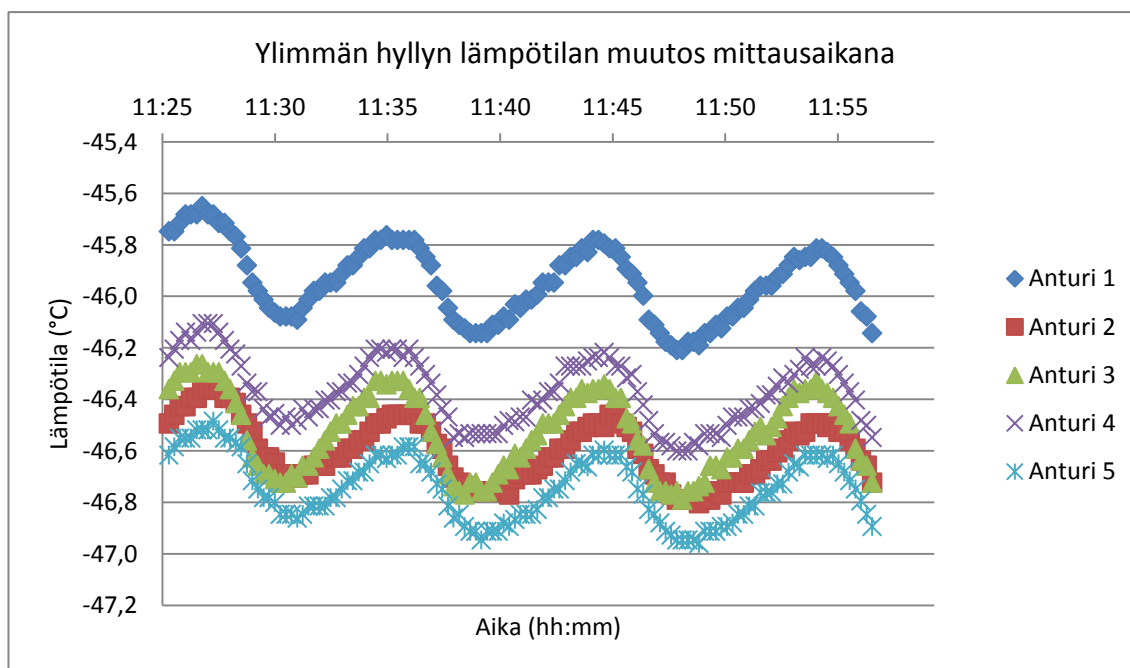
Ajon pvm	Aine	Pullo V (ml)	Pullo kpl	V /plo	Vkok (l)	Ramppiaika (h)	Asetetun lt saavuttamiseen kulunut aika (hh:mm)	Lähtölämpötila (°C)	Rampin ajassa saavutettu lt (°C)	Tavoitelämpötila	Ero tavoitelämpötilaan
10.10.12	Vesi	3	2300	1.1	2.53	1	01:12	7	-35	-40	-5
17.10.12	Vesi	10	1067	2	2.134	1	01:12	7	-34	-40	-6
18.10.12	Vesi	10	1067	2	2.134	2	02:08	5	-48	-50	-2
25.10.12 a.)	Vesi	3	485	1.5	0.7275	1	01:02	5	-39	-40	-1
25.10.12 b.)	Vesi	3	485	1.5	0.7275	1	01:02	12	-39	-40	-1
26.10.12 a.)	Vesi	3	485	1.5	0.7275	2	02:04	5	-49	-50	-1
26.10.12 b.)	Vesi	3	485	1.5	0.7275	2	02:04	12	-49	-50	-1

Testiajojen tulosten perusteella pystyttiin määrittelemään hyväksymiskriteerit kvalifiointisuunnitelmaan ja niiden täyttyminen.

11.2 Hyllyjen lämpötilan seuranta

Kvalifioinnin tärkein ajo oli määrittää hyllyjen lämpötilan tasaisuus. Tämä tehtiin, jotta voitiin poissulkea mahdollisuus, että hyllyn sisällä olisi kylmiä tai lämpimiä pisteitä. Toisin sanoen todennettiin tuotettavien erien pullojen tasaiset prosessiolosuhteet.

Jokaisella hyllyllä oli 5 anturia, jotka seurasivat hyllyn lämpötilaa vähintään 30 minuutin ajan. Kuvio 1 kuvaa lämpötilan muutosta kammion ylimmällä hyllyllä mittausaikana. Ylin hylly otettiin esimerkiksi, koska silloin kaikkien antureiden käyrät saatiin näkymään kuviossa selkeästi. Hyllyjen toiminta oli yhtenäistä. Tästä kuviosta voimme päätellä, että mittausalue on ollut riittävän tasainen johtopäätösten tekoon, vaikka käyrä laskee vielä noin 0,2 astetta 30 minuutin mittauksen aikana.

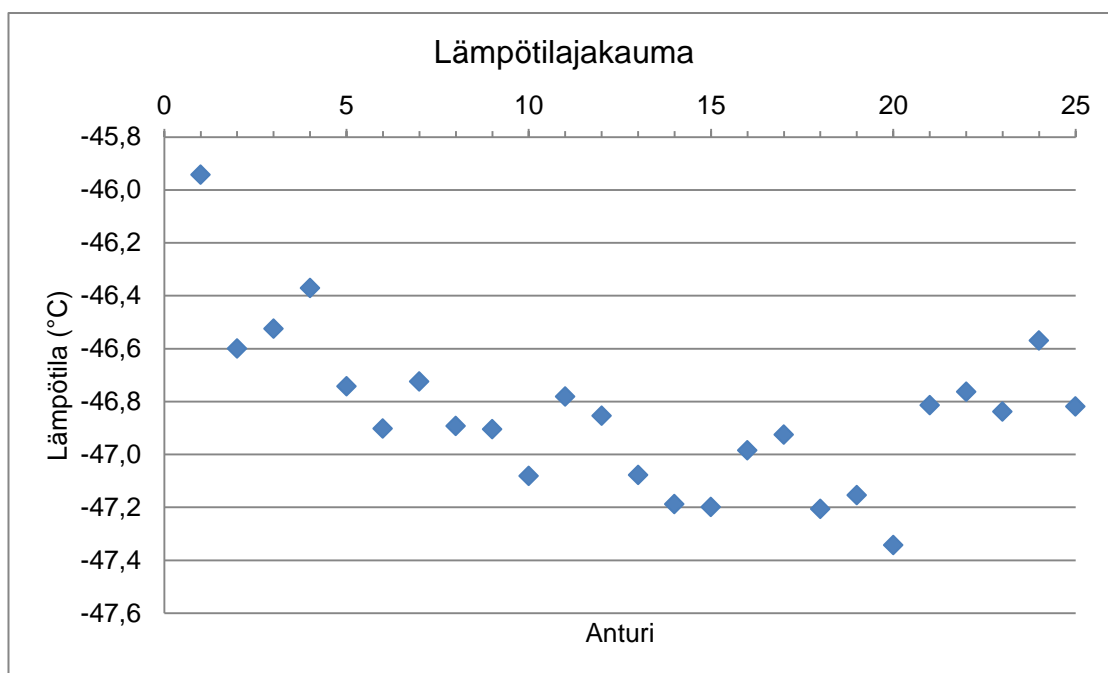


Kuvio 1. Hyllyn lämpötila mittausaikana.

Lämpötilakäyrä seuraa kylmäkuivurin hyllyn lämpötilaa, mikä säätyy kuivurissa PID -säätimellä. Tämä selittää lämpötilan aaltomaisen liikkeen kuviossa. Kuvion muut anturit antavat hyvin samanlaisen tuloksen, mutta anturi 1 on selvästi kuviossa korkeammalla. Tämä noin 0,5 asteen ero voi kuitenkin tulla jo anturin omasta virheestä, joten sitä ei voi pitää poikkeavana tuloksena.

Anturin 1 toiminta testattiin vielä erikseen vaihtamalla antureiden paikkoja hyllyllä niin, että hyllyn takaosassa olleet anturit vaihdettiin eteen ja toisin päin. Anturit 1 ja 3 vaihtoivat siis paikkoja keskenään. Vaihdoksesta huolimatta anturi 1 näytti lämpimämpää tulosta kuin muut anturit, joten ero johtuu anturista eikä hyllystä.

Kuvio 2 kuvaa kaikkien hyllyjen mittauspisteiden keskiarvojen jakaumaa -50 asteen asetusarvossa.



Kuvio 2. Lämpötilajakauma -50 asteessa.

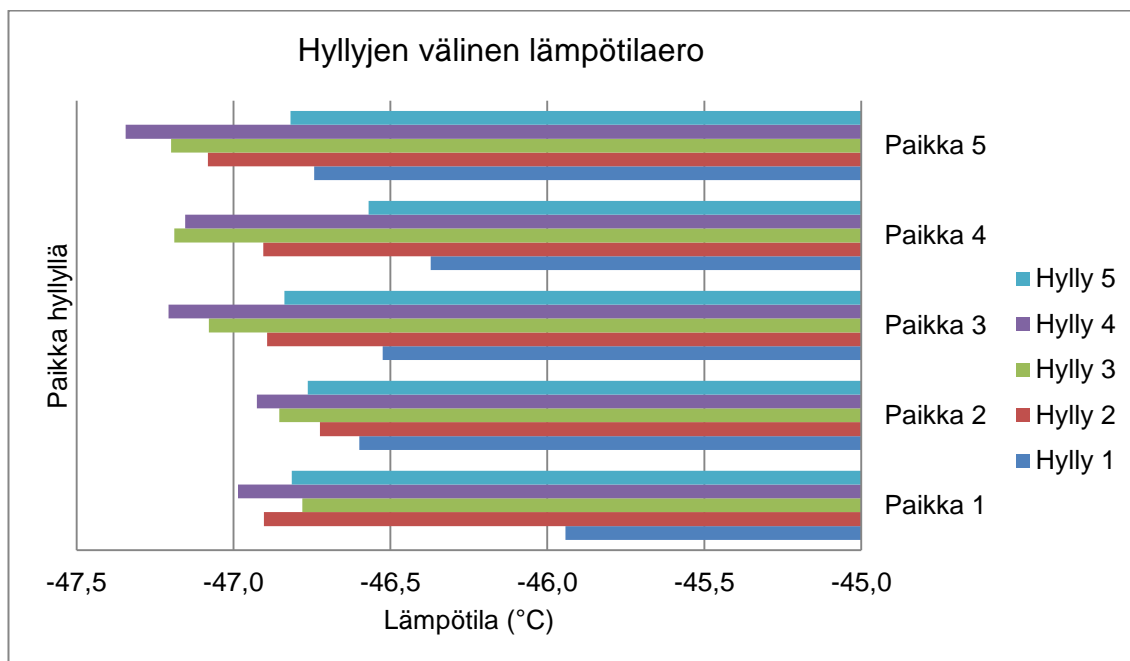
Kuviossa 2 pisteet ovat data loggerin antureista keräämien lukemien keskiarvot. Yksittäisiä mittauspisteitä on niin paljon, että keskiarvoa voi pitää hyvänä indikaattorina hyllyn paikan lämpötilalle mittausaikana. Anturit on merkitty kuvioon 2 niin, että ensimmäiset viisi anturia ovat ylimmällä hyllyllä ja vastaavasti viisi viimeistä ovat alimmalla hyllyllä. Kuvioista pystyy erottamaan varsinkin alimman hyllyn mittauspisteet melko selkänä ryhmänä.

Samassa lämpötilassa ajettiin myös toinen ajo, jossa alimman ja toiseksi alimman hyllyn antureiden paikkoja vaihdettiin keskenään. Ajojen kuvaajia verratessa hyllyt pystyi edelleen erottamaan omina kokonaisuuksinaan, joten hyllyjen lämpötila pysyi molemmilla kerroilla samanlaisena ja mahdollinen vaihtelu johtui mitta-antureista. Koska lämpötilaero ei kuitenkaan ollut hyväksymisrajojen ulkopuolella kummassakaan ajossa, hyllyn lämpötila voitiin hyväksyä.

Kuviosta näki, että hyllyt eivät olleet oikeasti tavoittaneet kylmäkuivurin asetusarvoa antureille annetusta tasoittumisajasta huolimatta. Tätä virhettä aiheut-

tavat hyllynlämpötilaa mittaava laitteessa oleva anturi ja hyllyillä olevat anturit. Laitteen hyllyjen lämpötilaa mittaavan anturin virheraja on $\pm 2\text{ °C}$ ja hyllyillä olleiden antureiden virhe on $\pm 0,5\text{ °C}$.

Kuviossa 3 on tutkittu jokaista yksittäistä paikkaa hyllyjen välillä. Kuviosta voidaan erottaa usein samanlainen trendi hyllyn paikan kohdalla hyllystä riippumatta.



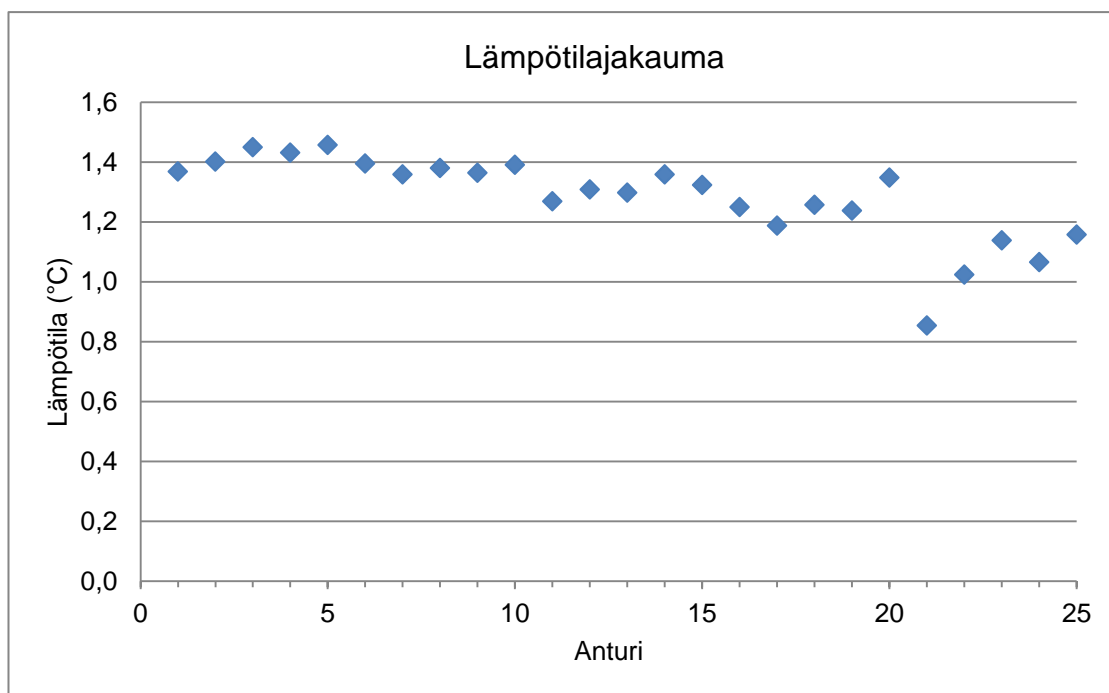
Kuvio 3. Hyllyjen välinen lämpötilaero -50 asteessa.

Kuvion 3 osoittamaa hyllyjen välistä eroa tutkittiin ja voitiin todeta, että lämpötila oli jokaisessa mittauspisteessä hyväksymiskriteerin määrittelemässä $\pm 2\text{ °C}$ rajassa. Antureiden lämpötilan hajonta sai kvalifioinnissa olla kahden asteen sisällä, joka toteutui, vaikka tämä ei tapahtunutkaan tavoitellun -50 °C ympärillä. Vaikka -50 °C ei täyty, se ei johtanut tulosten hylkäämiseen. Lämpötilaa voi haluttaessa muuttaa laitteen anturia säätämällä tai asettamalla ajo-olosuhteet kylmäkuivurista noin kolme astetta alemmas, jolloin todellinen hyllynlämpötila saavuttaa -50 °C . Säätämistä ei tehty kvalifioinnin aikana.

Antureiden mittaamien arvojen hajonta oli pienintä $+0\text{ °C}$ lämpötilassa. Tulos oli odotettava, koska laite ei joudu suureen rasitukseen lämpötilan saavuttamiseksi.

si. Anturit oli juuri säädetty 0 °C:ssa mahdollisimman tarkoiksi ennen mittauksen aloittamista. Antureiden säätäminen tapahtui jäähauteen, kalibroidun referenssimittarin ja data loggerin antaman tiedon perusteella.

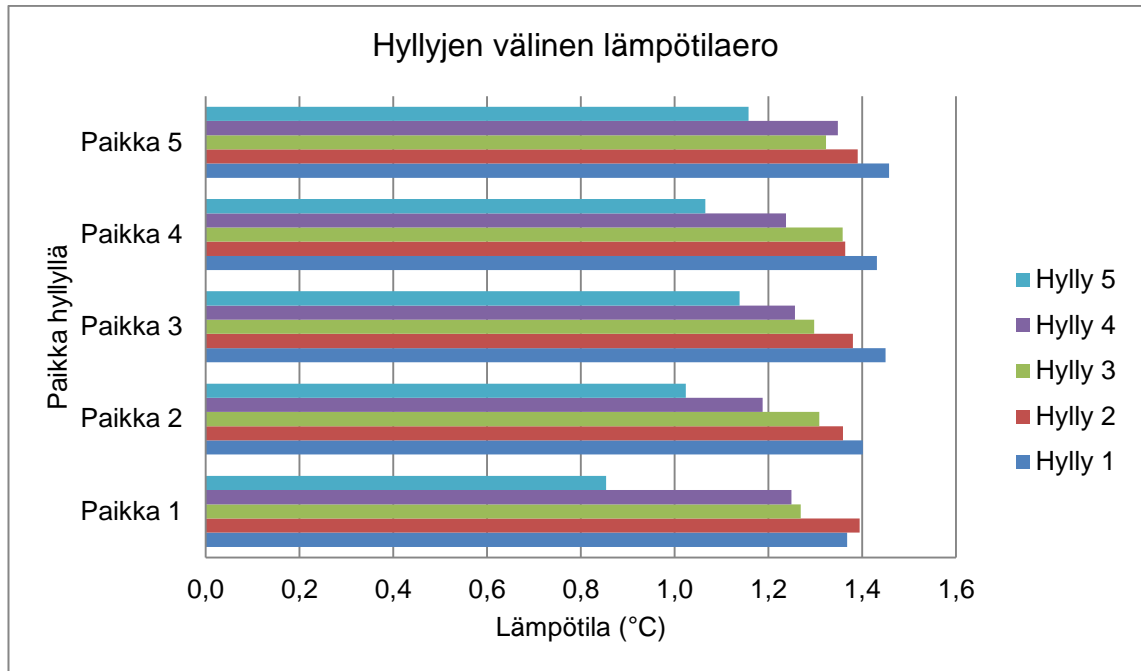
Kuvio 4 kuvaa lämpötilajakaumaa +0 °C asetusarvossa.



Kuvio 4. Lämpötilajakauma +0 asteessa.

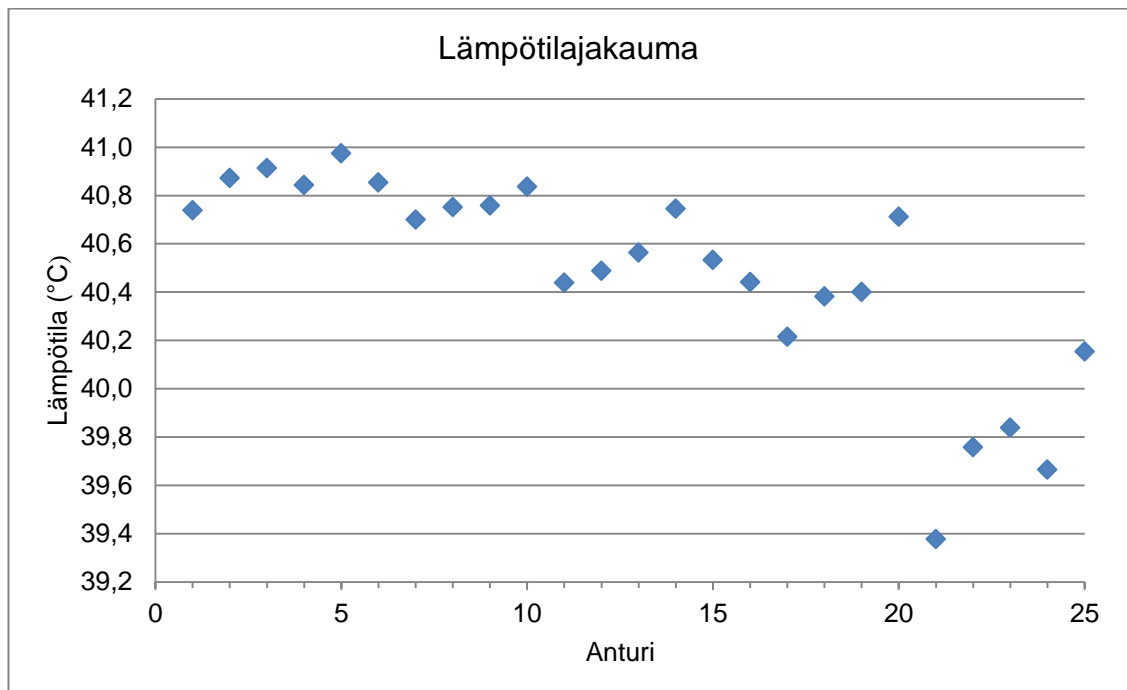
Kuten kuviosta 4 huomattiin, lämpötilat olivat kauttaaltaan noin asteen lämpimämpiä kuin asetettu arvo. Laite ei saavuttanut asetettua +0 °C koko testauksen aikana. Tämä ero asetusarvoon verrattuna selittyi kuitenkin jo kylmäkuivurin hyllyn lämpötila-antureiden virheellä. Lämpötilat olivat pienistä eroista huolimatta hyväksyttävällä tasolla.

Kuviossa 5 on esitetty hyllyjen välinen lämpötilaero +0 °C lämpötilassa. Hyllyjen väliset erot olivat myös pienimmät +0 °C asetusarvossa verrattaessa eri lämpötiloja. Alimman hyllyn lämpötilaero muihin hyllyihin verrattaessa on erotettavissa, vaikka se ei ole kuin noin 0,2 °C.



Kuvio 5. Hyllyjen välinen lämpötilaero +0 asteessa.

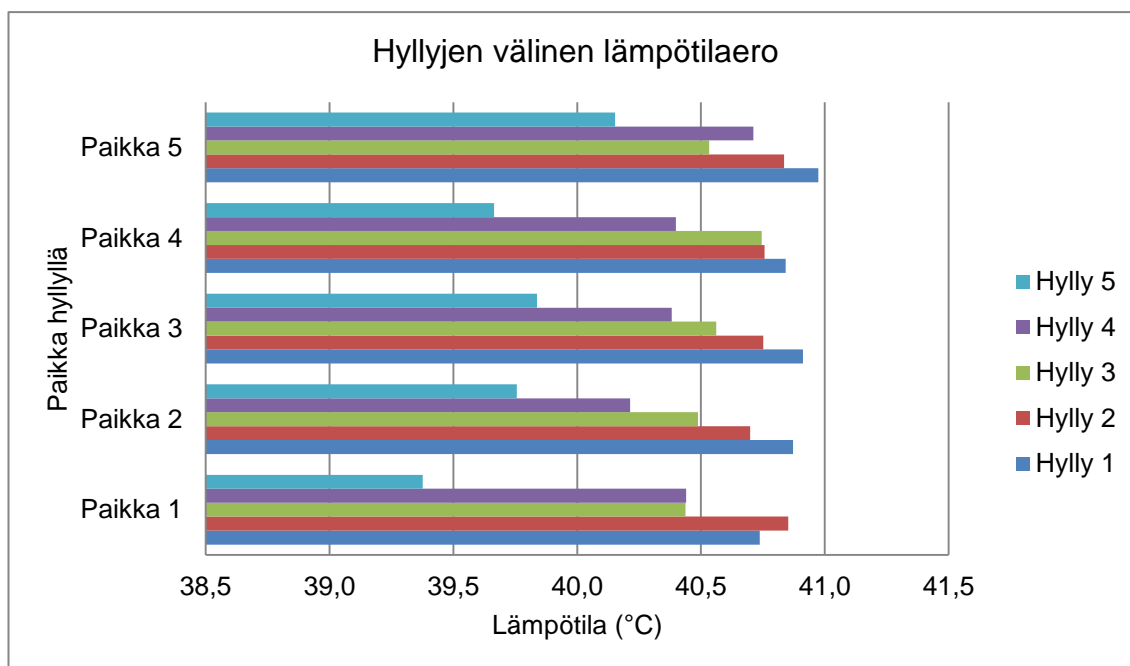
Kolmas mittauspiste oli +40 °C. Se mitattiin kuten aikaisemmatkin pisteet ja tuloksista tehtiin samanlaiset kuviot. Kuvio 6 kuvaa lämpötilajakaumaa +40 °C asetusarvossa.



Kuvio 6. Lämpötilajakauma +40 asteessa.

Kuviosta 6 voi huomata, että antureiden välinen hajonta oli suurempaa kuin kahdessa muussa lämpötilassa, mutta lämpötilojen keskiarvo oli lähimpänä tavoitteeksi asetettua arvoa.

Kuviossa 7 on esitetty hyllyjen välinen lämpötilaero +40 °C lämpötilassa.



Kuvio 7. Hyllyjen välinen lämpötilaero +40 asteessa.

Vertailtaessa eri lämpötilojen kuvioita keskenään, havaittiin, että hyllyjen välinen lämpötilan hajonta oli suurinta +40 °C lämpötilassa. Selvää syytä tälle ilmiölle ei osattu arvioida. Tämä ei kuitenkaan estänyt tulosten hyväksymistä, koska hajonta oli jokaisessa lämpötilassa edelleen hyväksymisrajan sisällä.

Kaikki tulokset saatiin pysymään hyväksymisrajojen sisällä, joten voitiin osoittaa, että hyllyt oli riittävän tasaisia toistettavan prosessin aikaansaamiseksi. Hyllyjen tutkimista olisi voinut jatkaa vielä lämpökameran avulla, mutta ajan puutteen ja hyväksymisrajojen täyttymisen vuoksi tätä ei tehty.

Kvalifioinnin muiden osien hyväksyminen tapahtui olemassa olevien dokumenttien tarkastuksella tai tiedon keräämisellä ja kokoamisella. Monia pieniä asioita tehtiin, jotta kuivurin toiminnot olisivat yhteneväisiä yrityksen muiden kylmäkuivureiden kanssa. Tällä parannettiin toiminnan laadullisuutta.

Kylmäkuivurista tehty konekortti rakennettiin laitevalmistajan antamien tietojen perusteella, jolloin saatiin kuivurin käytön kannalta oleelliset parametrit samaan taulukkoon. Vaikka kaikki tiedot olivat löydettävissä jo aikaisemmin olemassa olevista materiaaleista, taulukolla oli laadullista arvoa yritykselle.

12 YHTEENVETO

Kvalifiointiraportin kirjoittamisen jälkeen laite oli toimintavalmiudessa. Laitetta ei kuitenkaan saanut käyttää, ennen kuin käyttöohjeet oli päivitetty ja laitteen toiminta oli perehdytetty sitä käyttäville henkilöille. Myös riskianalyysin taulukko oli päivitettävä yrityksen järjestelmään kvalifioinnin loppuun saattamisen jälkeen.

Nämä asioiden suorittaminen jäi opinnäytetyön ulkopuolelle.

Työn tavoitteena oli suorittaa kylmäkuivurin kvalifiointi rakennemuutoksen jälkeen. Tämä tarkoitti kvalifiointisuunnitelman kirjoittamista, jossa määritettiin laitteen toimintojen hyväksymiskriteerit. Hyväksymiskriteerejä oli monia erilaisia ja ne koskivat laitteen muuttuneita osia ja toimintaparametreja. Suunnitelma oli hyväksyttävä Kvalifioinnin ohjausryhmällä ennen kvalifioinnin tekoa. Hyväksytyksen jälkeen tehtiin kvalifiointisuunnitelmassa määritetyt toimenpiteet. Toimenpiteisiin kuului sekä jo tehtyjen dokumenttien tarkastusta ja kokoamista että testiajoja kylmäkuivurilla. Kvalifiointiajoja tehtiin yhteensä kahdeksan. Kaikkia ajoja ei ajettu loppuun asti, koska laitteen rakennemuutoksen jälkeen nimenomaan kylmäkuivurin jäädytyskapasiteetti oli muuttunut. Tämän takia jäädytys otettiin tarkastelun kohteeksi. Jäädytyksen hyväksymisessä olennaista oli, että laite pystyi jäädyttämään hyllyn halutulle tasolle halutussa ajassa. Tämän havainnoimiseksi jäädytys tapahtui ennalta määritellyllä nopeudella. Kun jäädytysnopeus pysyi määritellyn virherajan ($\pm 4,5$ °C) sisällä, tulokset voitiin hyväksyä. Hyväksyttäviin rajoihin pääsemiseksi kylmäkuivurille piti määrittää laitteen sisälle laitettavan kuorman maksimikapasiteetti. Kuivuriin sisälle laitettava neste aiheuttaa lämpökuorman, joka laitteen on pystyttävä jäädyttämään. Riittävän pienillä muutoksilla ajojen välillä pystyttiin havainnoimaan syyt lämpötilan käyttäytymiselle ja laitteen kapasiteetti saatiin määritettyä.

Maksimikapasiteetin määrittämisen lisäksi kvalifioinnissa todennettiin laitteen hyllyjen eli jäädytyslaitteiston toimivuus. Hyllyjen lämpötilan tasaisuus testattiin erillisten kalibroitujen antureiden avulla, jolloin voitiin todistaa, että hyllyjen lämpötilat ovat tasaisia sekä hyllyn sisällä että hyllyt ovat keskenään tasalämpöisiä.

Tämä mahdollistaa hyllyille laitettavan tuotteen mahdollisimman tasaisen jäädytyksen ja siten yhtenevät prosessiolosuhteet. Kaikki saadut tulokset kirjattiin kvalifiointiraporttiin, joka hyväksyttiin myös saman ryhmän toimesta. Työn tulosten perusteella kvalifiointi voitiin hyväksyä.

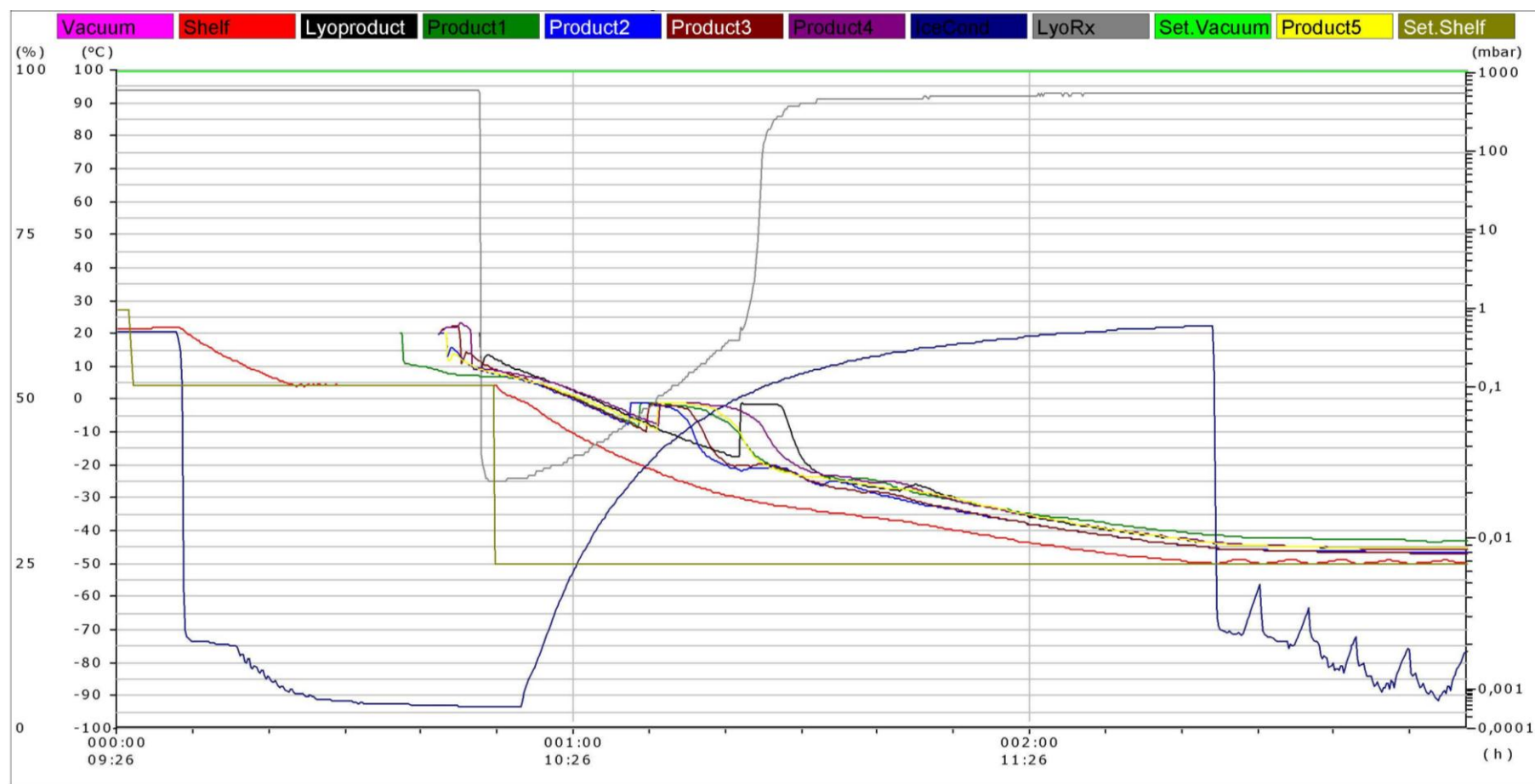
Kvalifiointisuunnitelman ja -raportin kirjoittaminen tapahtui yrityksen laatujärjestelmän ja kvalifiointimenettelyohjeen mukaan. Tällä todennettiin, että kvalifiointi oli suoritettu ja dokumentoitu oikealla tavalla. Dokumentit arkistoitii yrityksen validointiarkistoon, mistä tuloksiin voidaan palata esimerkiksi myöhempää uudelleen kvalifioinnin tarvetta arvioitaessa tai laitteelle myöhemmin kvalifioitavien analyyttien hyväksymiskriteerejä määritettäessä.

Tämän kvalifioinnin tulokset osoittivat, että laite pystyi siltä vaadittuihin toimintaparametreihin hyväksyttävällä tasolla. Kvalifioinnin jälkeen kylmäkuivuri voitiin ottaa sekä tuotannolliseen että T&K:n käyttöön.

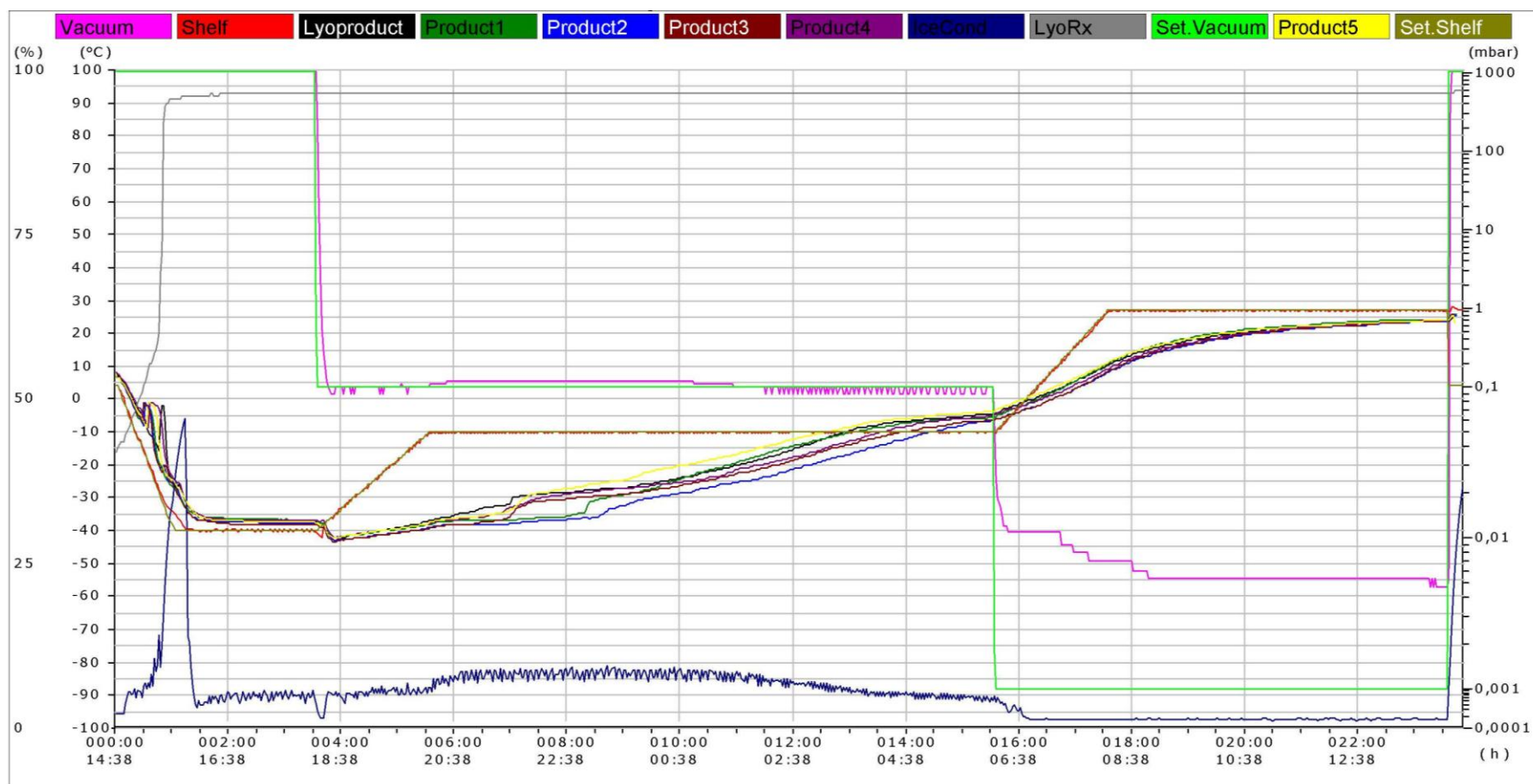
LÄHTEET

-
- ¹ Perkin Elmer Company Presentation Feb 2012 ppt
 - ² Perkin Elmer fact sheet 2012
 - ³ Perkin Elmer Turku site 2012 ppt
 - ⁴ Wallac Oy, Kylmäkuivurin KKU3 käyttöönottoprojekti 728114, 1994
 - ⁵ Wallac Oy, Koontitaulukko kylmäkuivattavista tuotteista
 - ⁶ Perkin Elmer Wallac Oy Laatukäsikirja
 - ⁷ Perkin Elmer Wallac Oy Validointipolitiikka ja –menettelyt
 - ⁸ Perkin Elmer Wallac Oy Kvalifiointimenettely
 - ⁹ Fisher, T. (2004) Lyophilizer Qualification: Some practical Advice. American Pharmaceutical Review, 1:1-5
 - ¹⁰ Jennings, T. A. (1999) Lyophilization. ss.1-11, CRC Press LLC, USA
 - ¹¹ Costantino, H. R., Pikal, M. J. (2004) Lyophilization of Biopharmaceuticals. Teoksessa: Borchardt, R.T. Middaugh, C.R. (toim.) Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, ss.1-8., American Association of Pharmaceutical Scientists, Arlington, VA, USA
 - ¹² Martin Christ, Smart Freeze Drying, [viitattu: 12.11.2012]. saatavilla [www-muodossa: http://martinchrist.de/index.php?id=63&L=1](http://martinchrist.de/index.php?id=63&L=1)
 - ¹³ Ward, K., Gaster, T., Wood, R. (2008) Freeze Drying Technology. Biopharma Technology Ltd ss.1-35.
 - ¹⁴ Jalonen, H., Laine, E. (1989) Kylmäkuivausprosessin perusteista. Farmaseuttinen aikakaus-
kirja DOSIS, 5 (4):158-165
 - ¹⁵ FDA, Guide to Inspections of Lyophilisation of Parenterals . Tulostettu Wallacin käyttöön 2007
osoitteesta www.fda.gov, viitattu tulosteeseen 12.11.2012
 - ¹⁶ Searles, J. A., Carpenter, J. F., Randolph, T. W. (2001) The Ice nucleation Temperature De-
termines the Primary Drying Rate of Lyophilization for Samples Frozen on a Temperature
Cooled Shelf. Journal of Pharmaceutical Sciences, 90:860-871
 - ¹⁷ Wang, W. (2000) Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals. Interna-
tional Journal of Pharmaceutics, 203:1-60.
 - ¹⁸ Cook, I. A., Ward, K. R. (2011) Headspace Moisture Mapping and the Information That Can
Be Gained about Freeze-Dried Materials and Processes. PDA J. Pharm Sci and Tech, 65:475-
467.
 - ¹⁹ FDA, (1990) Guideline for the Determination of Residual Moisture in Dried Biological Prod-
ucts. Tulostettu Wallacin käyttöön 2005 osoitteesta www.fda.gov viitattu tulosteeseen
04.12.2012
 - ²⁰ Kylmäkuivurin KKU6 Uudelleenkvalifiointiraportti.

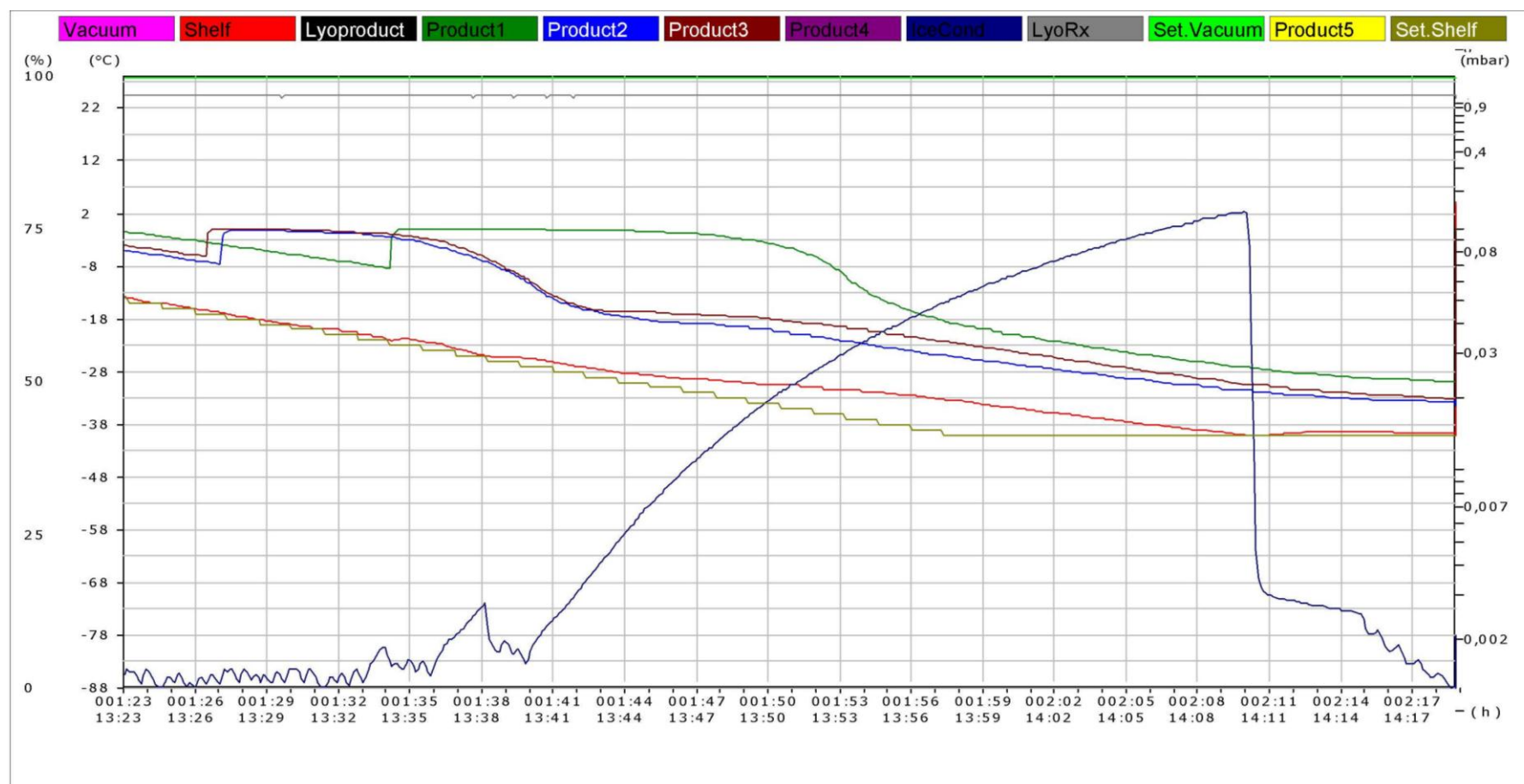
Ajo manuaalisesti -50 asteessa.



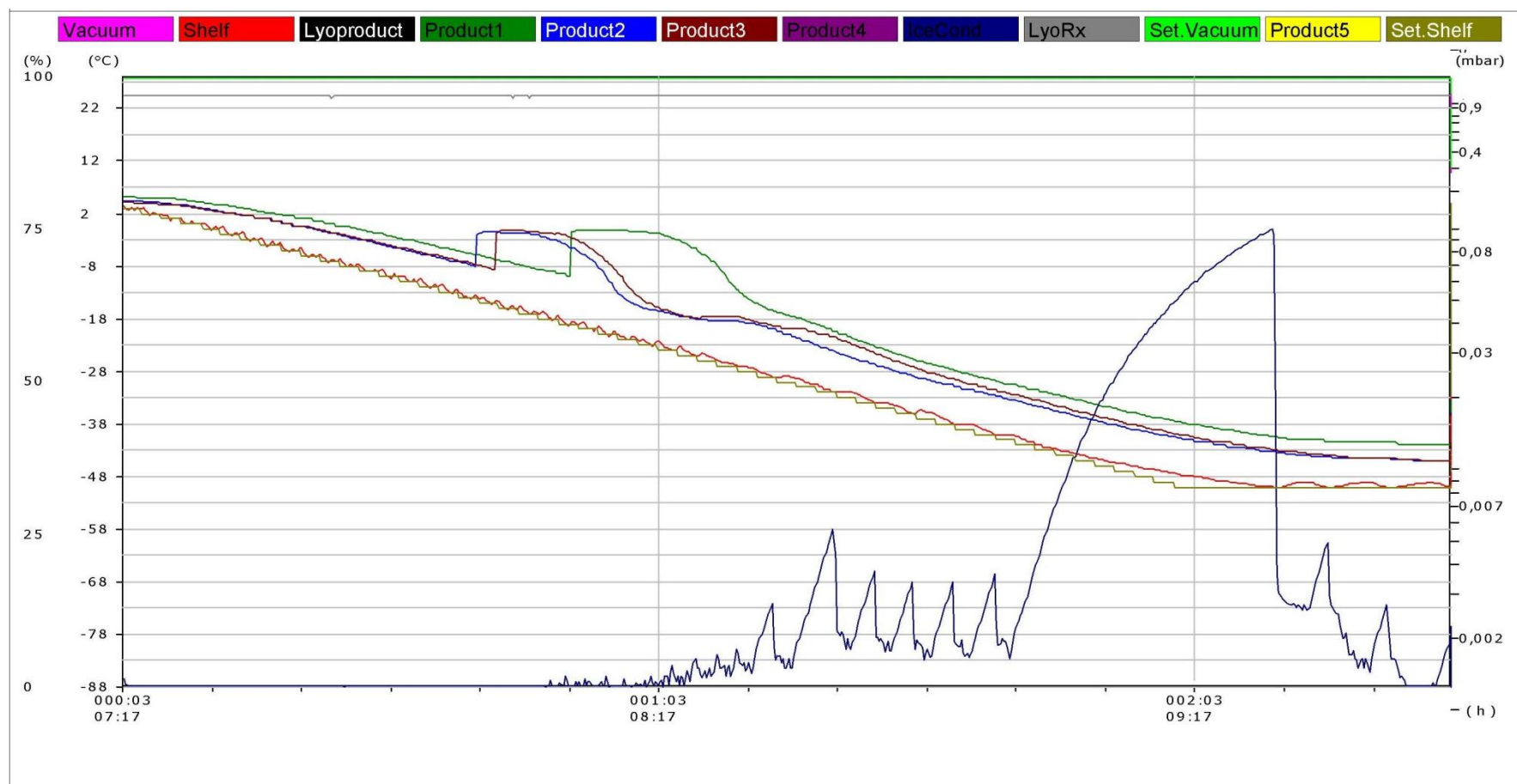
Ajo 10.10.12



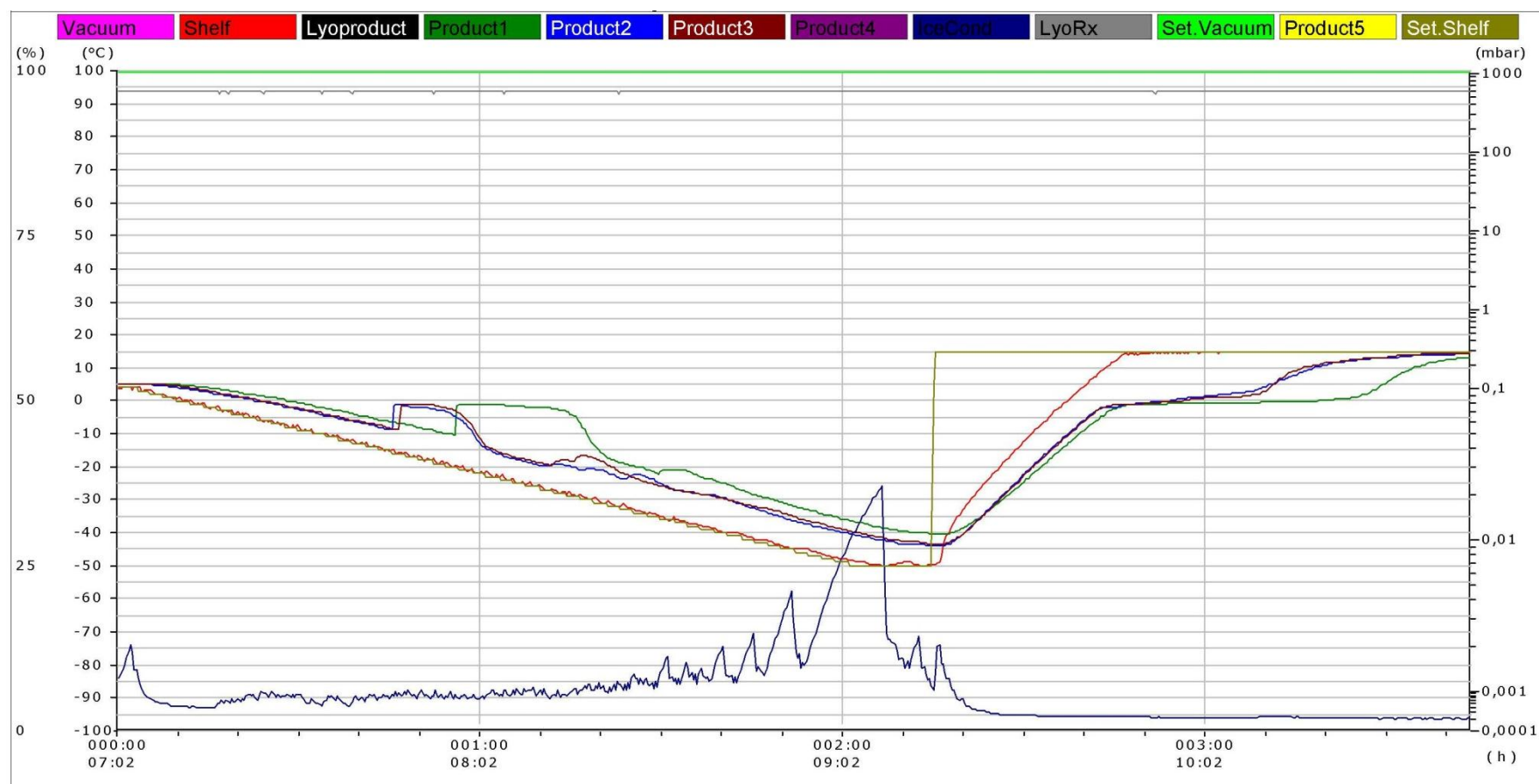
Ajo 17.10.12



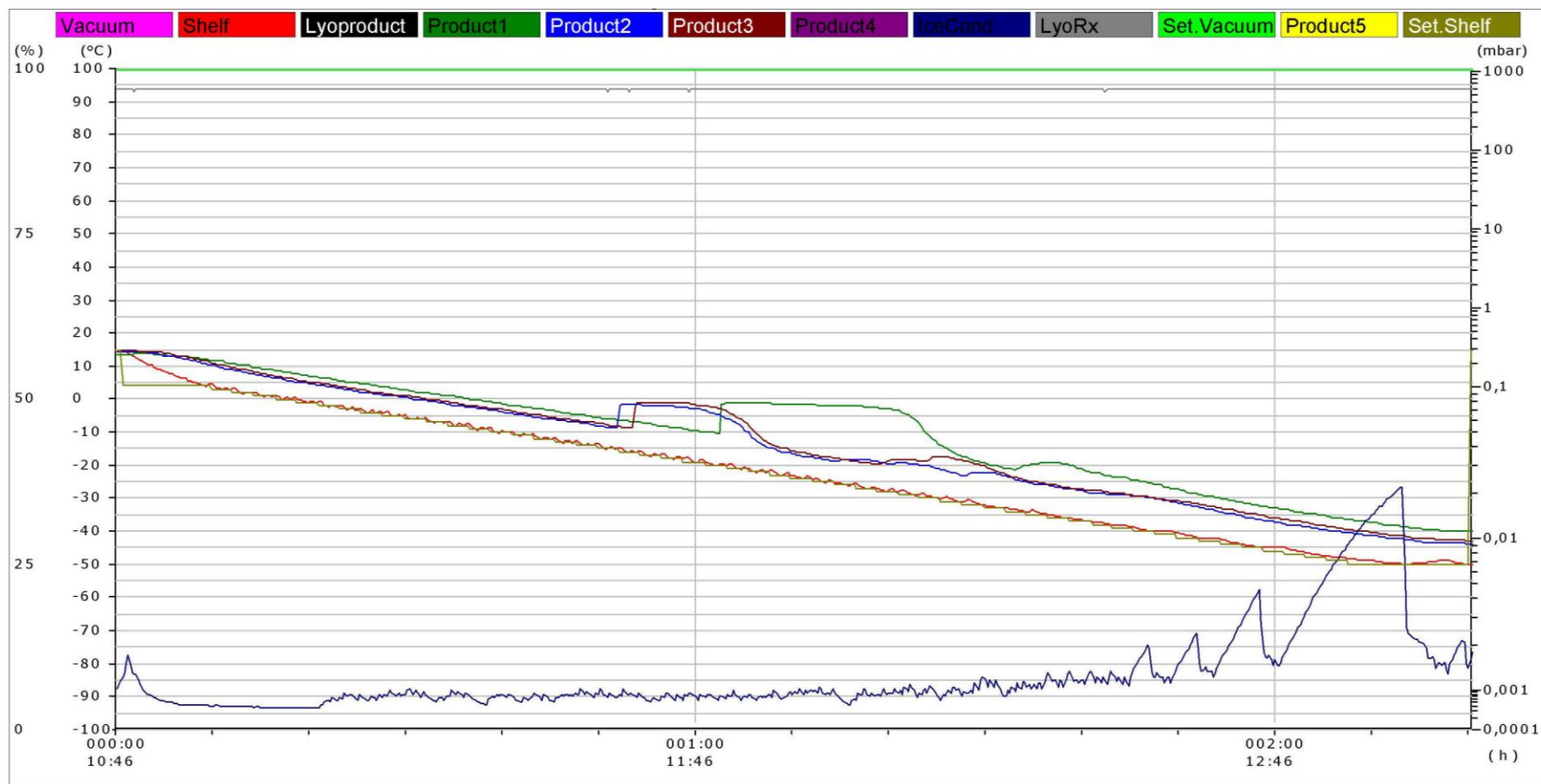
Ajo 18.10.12



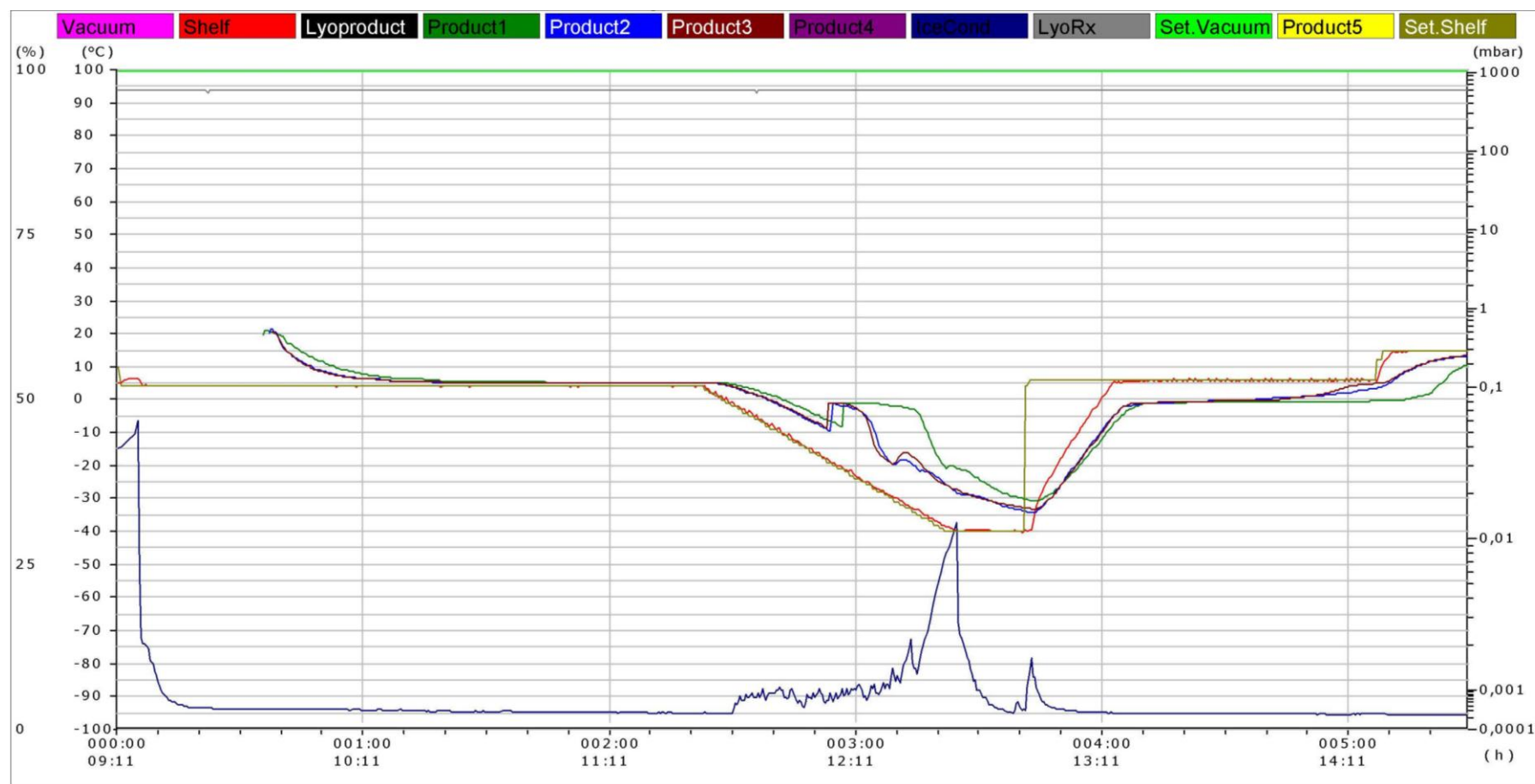
Ajo 25.10.12 a.)



Ajo25.10.12 b.)



Ajo 26.10.12 a.)



Ajo 26.10.12 b.)

